LANE MEDICAL LIBRARY STANFORD
F34 .R72 3 OLD
Traite de physiologie normale et pathol
24503272596

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME III

FOIE — APPAREIL URINAIRE

25 JANVIER 1927

PRIX SANS MAJORATION

85 FR.

MASSON & Cie

STANFORD·VNIVERSITY·LIBRARY

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

STANFORD LIBRARY

DIVISIONS DE L'OUVRAGE

L'ouvrage sera complet en onze volumes formant chacun environ 500 pages du format grand in-8 (17 cm. × 25 cm.), les articles seront illustrés autant que les sujets le comporteront ; chaque tome sera publié et vendu séparément, les matières ont été divisées de telle façon que chaque volume embrasse, dans son ensemble, l'un des grands chapitres de la Physiologie.

TOME I. Physiologie générale.

TOME II. Digestion *(sous presse).*

TOME III. Fonctions hépatiques et excrétion *(paru).*

TOME IV. Les sécrétions internes *(paru).*

TOME V. Respiration *(paraîtra en 1928).*

TOME VI. Circulation *(paraîtra en 1928).*

TOME VII. Les humeurs : Sang et lymphe. Réactions d'immunité *(paru).*

TOME VIII. Physiologie musculaire. Chaleur animale *(sous presse).*

TOMES IX et X. Physiologie nerveuse.

TOME XI. Reproduction et croissance *(paru).*

363894

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PRÉFACE

Fixer l'état d'une Science à un moment de son évolution ; indiquer à ceux qui veulent apprendre, la valeur des faits acquis et des résultats obtenus ; dévoiler à ceux qui désirent travailler, les imperfections et les lacunes de nos connaissances, tels sont les buts auxquels doit atteindre un Traité didactique.

Quand il s'agit de coordonner, en un résumé synthétique, les documents nombreux et souvent contradictoires qu'accumule une Science en constante évolution, comme la Physiologie, la tâche est particulièrement ardue et difficile. Ce qui la complique, c'est que la Physiologie est tributaire de toute une série de Sciences : elle leur demande des idées de recherches ; elle emprunte leurs méthodes et leurs moyens d'étude ; elle utilise et applique leurs résultats ; elle suit leur mouvement et profite de leurs progrès.

La première inspiratrice de la Physiologie fut la Médecine clinique. Alors que l'Anatomie était rudimentaire et que la Physiologie n'existait pas, il y eut des hommes assez clairvoyants et assez perspicaces pour créer une nosographie, dont une partie a traversé les âges et subsiste encore aujourd'hui sans avoir subi de notables changements. Cette œuvre initiale, concrétée dans les livres hippocratiques, devait conduire, beaucoup plus tard, à rechercher comment fonctionnent, à l'état normal, les diverses parties dont on connaissait déjà les manifestations

morbides. Ainsi la Pathologie précéda la Physiologie : il s'écoula près de 600 ans entre la période empirique, qui débute avec Hippocrate, et la période scientifique, qui s'ouvre avec Galien.

Interrompues pendant le moyen âge, les études physiologiques furent reprises à la Renaissance. Plus complexes et plus difficiles que les études anatomiques, elles progressèrent plus lentement. Cependant les découvertes réalisées aux XVIIe *et* XVIIIe *siècles par Harvey, Haller, Spallanzani, préparèrent l'œuvre féconde du* XIXe *siècle. Ce fut l'époque de cette illustre pléiade qui commence avec Legallois et Bichat pour continuer avec Magendie, Flourens, Claude Bernard, Marey, Chauveau, Ludwig, Schiff, les frères Weber, Paul Bert, Brown-Séquard. L'œuvre de ces savants, qui ont fondé la Physiologie moderne, est dominée par des préoccupations médicales. Tous ou presque tous ont fait autant de Pathologie expérimentale que de Physiologie et la plupart de leurs successeurs ont suivi leur exemple ; tant il est difficile de séparer ces deux grandes sections de la Biologie.*

Si la Médecine fournissait à la Physiologie des idées de travail, l'Anatomie semblait lui avoir préparé les cadres dans lesquels elle devait placer ses résultats. Pendant longtemps on essaya d'attribuer à chaque organe ou à chaque tissu une ou plusieurs fonctions spécifiques. Cette conception ne répond plus à l'état actuel de nos connaissances. Les études modernes ont établi que les classifications physiologiques ne peuvent pas se superposer aux classifications anatomiques. Elles doivent tenir compte des synergies qui unissent les différentes parties de l'organisme et les font collaborer à une même fonction. C'est l'idée directrice du plan que nous avons adopté.

Au milieu du XIXe *siècle, les progrès de l'Histologie dévoilèrent la structure intime des organes et des tissus et conduisirent à rechercher quelles modifications subissent les cellules au cours de leur fonctionnement. Ainsi se développa l'Histo-physiologie dont l'importance s'accroît chaque jour. L'Histologie morphologique, qui est à peu près achevée, fournit une base solide aux savants qui veulent, avec l'aide de l'Histochimie, étudier le mécanisme de l'activité cellulaire et localiser en des points précis les diverses manifestations biologiques.*

Si l'Embryologie fournit encore des renseignements à la Physiologie, si la Bactériologie lui fait connaître le rôle des microbes qui peuplent la cavité digestive, c'est la Chimie qui semble aujourd'hui la science la

plus importante, celle qui permet de mieux comprendre les nombreux problèmes que soulève l'étude des êtres vivants.

Les alchimistes avaient déjà pressenti le retentissement qu'auraient leurs études sur nos connaissances biologiques. Mais ils ne purent qu'émettre des hypothèses hasardeuses ou des théories erronées. John Mayow, au XVIIe *siècle, fut le précurseur qui, profitant des résultats déjà acquis, entrevit le mécanisme des échanges respiratoires. Lavoisier s'engagea dans la même voie ; mais il apporta des notions précises et exactes et devint ainsi le fondateur de la Chimie physiologique. Cette branche de la Biologie a pris, comme on sait, un développement immense. Toutes les découvertes de la Chimie organique réalisées en dehors de l'organisme, toutes les analyses, toutes les synthèses comportent des applications immédiates à la Biologie. L'introduction des micro-méthodes, en permettant de faire des analyses précises avec des quantités minimes, a réalisé un nouveau progrès, car elle a fourni le moyen de poursuivre et de multiplier les recherches sur un même animal, tout en évitant les prélèvements considérables qui modifient le fonctionnement de l'organisme et faussent les résultats.*

Les progrès de la Chimie ont été tellement considérables qu'on a pu, dans bien des cas, superposer l'action d'un corps à sa constitution chimique. D'après la formule des substances soumises à l'analyse ou créées par synthèse, on est capable de prédire quelle en sera l'influence sur les êtres vivants.

Si les études de Physique biologique sont moins activement poussées que les études de Chimie, elles ont cependant apporté un gros contingent de faits. La Physique fournit des méthodes d'examen et, en même temps, elle enregistre diverses manifestations biologiques. Elle donne le moyen d'exciter les tissus et d'explorer le fonctionnement des organes cachés. Elle inscrit les phénomènes. Elle dévoile les libérations d'énergie qui se font sous forme de mouvement, de chaleur, de lumière ou d'électricité.

Ce sont peut-être les progrès de la Chimie physique qui ont, à l'heure actuelle, la plus grande répercussion sur la Physiologie. En nous permettant de mieux connaître les lois qui président à ce qu'on peut appeler le fonctionnement de la matière anorganique, la Chimie physique a ouvert une voie nouvelle à la Biologie. Bien que les recherches ne datent que de quelques années, les résultats obtenus nous ont déjà fait comprendre le mécanisme de certains actes biologiques restés jusqu'alors

fort obscurs et ont permis de mieux préciser les innombrables conditions dont il faut tenir compte pour fixer exactement le déterminisme d'un phénomène.

Les applications de la Chimie, de la Physique et de la Chimie physique à la Biologie ont eu pour résultat de diminuer la barrière artificielle qu'on avait élevée entre la matière morte et la matière vivante. Les phénomènes biologiques obéissent aux lois physico-chimiques générales : mais ils sont plus complexes et cette complexité même leur assigne une place spéciale et, en tout cas, rend plus difficile la compréhension des conditions qui les régissent.

Cependant on est déjà parvenu à exprimer par des formules algébriques divers phénomènes biologiques ; on a pu soumettre au calcul certaines manifestations vitales. Il est bien évident que les travaux futurs achèveront de supprimer le caractère particulier et quelque peu mystérieux des manifestations vitales et, en les ramenant aux lois cosmiques générales, augmenteront l'importance des mathématiques en biologie.

Comme toujours le progrès a compliqué l'étude. Il impose aux physiologistes des connaissances tellement variées et tellement étendues que la plupart des savants se sont cantonnés en une spécialité. Il n'est guère possible qu'un seul homme puisse acquérir, en des sujets aussi disparates, des connaissances suffisamment précises pour lui permettre d'apprécier exactement tous les faits qu'il doit exposer dans un traité didactique. Voilà pourquoi la collaboration s'impose. Elle est d'autant plus nécessaire que certaines études de Physiologie doivent être poursuivies comparativement sur les êtres les plus divers. Nous ne sommes plus à l'époque où l'on tenait en suspicion les résultats fournis par les physiologistes, parce qu'on n'osait pas étendre à l'homme les observations faites sur les animaux. Contrairement à ce qu'on supposait autrefois, nous savons aujourd'hui que certaines lois s'appliquent à toute la série des êtres, aux animaux comme aux végétaux, aux protozoaires comme aux protophytes. Nous montrerons dans cet ouvrage quels renseignements la Physiologie comparée, prise dans son expression la plus générale, fournit aux problèmes soulevés par l'étude de l'hérédité, de l'adaptation aux milieux, des synthèses organiques, des fermentations.

Il n'est pas jusqu'aux fonctions supérieures du système nerveux dont l'étude n'ait profité des observations recueillies sur les animaux, même

sur les animaux inférieurs. C'est ainsi qu'on a pu saisir l'origine des instincts et de l'intelligence. La distinction qu'on avait voulu établir autrefois entre la Psychologie et la Physiologie est artificielle et illusoire. La Psychologie doit être considérée comme une branche de la Physiologie. Elle a réalisé des progrès considérables depuis que, renonçant aux dissertations métaphysiques, elle a utilisé des méthodes précises d'investigation, qu'elle a étudié les manifestations psychiques des animaux, qu'elle a collaboré avec la Psychiatrie et qu'elle a su tirer parti des études anatomo-cliniques.

Si la Physiologie sert de base à la Pathologie, elle peut et doit utiliser à son tour les observations recueillies par les cliniciens et les anatomo-pathologistes. Depuis que des méthodes précises sont appliquées à l'examen des malades, depuis que la clinique emploie des appareils enregistreurs, qu'elle utilise les explorations radiologiques, qu'elle fait des analyses exactes et des dosages rigoureux, elle a été capable de fournir des indications intéressantes à la Physiologie. Elle a inspiré les recherches de la Pathologie expérimentale dont les études ont grandement contribué au développement de la Physiologie normale. La Physiologie normale et la Physiologie pathologique ont des relations tellement étroites qu'il est difficile de tracer leurs limites respectives. Voilà pourquoi, tout en donnant la plus large place à l'étude du fonctionnement normal, nous avons présenté quelques considérations sur les manifestations morbides. Il est à peu près impossible d'agir autrement. Les troubles produits par l'extirpation ou l'altération de certaines glandes, pancréas, surrénales, thyroïde ou parathyroïdes, ressortissent à la Physiologie pathologique. Qui pourrait se dispenser d'en tenir compte dans un traité de Physiologie normale ? L'étude des poisons, qui est du domaine de la Pathologie expérimentale, fournit en maintes circonstances, des indications précieuses sur le fonctionnement des organes et des tissus, la substance toxique réalisant des séparations et des dissociations que la vivisection la plus habile ne saurait réussir.

Pour mener à bien la lourde tâche que nous nous sommes imposée, nous avons sollicité le concours des savants qui, en France et dans les pays latins, s'occupent d'études et de recherches physiologiques. Presque tous ont répondu à notre appel. Quelques-uns, malgré nos pressantes instances, n'ont pu distraire, pour un travail de compilation et de critique, une partie du temps qu'ils consacrent à des recherches originales.

Nous éprouvons un vif regret de ne pas voir inscrits sur le fronton de notre ouvrage les noms de ces physiologistes qui font honneur à notre pays.

Notre gratitude est acquise à tous ceux, français et étrangers, qui ont accepté de collaborer à notre œuvre et qui nous ont apporté l'appui de leur science et de leur autorité. Nous leur sommes profondément reconnaissant du travail qu'ils ont fourni et des efforts qu'ils ont faits pour assurer le succès de cet ouvrage.

Notre collaborateur et ami, Léon Binet, agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris, a bien voulu assumer les fonctions de secrétaire de la rédaction. Après nous avoir aidé à tracer le plan de l'ouvrage, il a colligé les documents nécessaires, a coordonné les différents articles et en a surveillé l'impression. Son inlassable activité fait espérer que les onze volumes de ce Traité paraîtront rapidement, en moins de trois années. Une table analytique terminera l'ouvrage et permettra de retrouver facilement les renseignements épars dans les divers articles, dont quelques-uns reprennent, sous des aspects différents, les mêmes questions.

Malgré les difficultés de l'heure présente, nos éditeurs n'ont pas hésité à nous prêter leur précieux concours. On sait que la Librairie Masson ne recule jamais devant les plus grands sacrifices quand il s'agit d'entreprendre une œuvre utile, capable de rehausser le prestige de la Science française. Ils n'ont rien épargné pour contribuer au succès de notre Traité de Physiologie normale et pathologique. *C'est, en toute confiance, que nous le présentons aux biologistes et aux médecins.*

G.-H. ROGER.

LISTE DES COLLABORATEURS

J. Abelous, Doyen de la Faculté de Médecine de Toulouse.
Ch. Achard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Ambard, Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Th. Alajouanine, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
R. Argaud, Professeur d'Histologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
M. Arthus, Professeur à l'Institut de Physiologie de Lausanne.
Mlle E. Bacherach, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
E. Bardier, Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse.
G. Battez, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
Yvan Bertrand, Chef de Laboratoire à la Salpêtrière, Paris.
L. Justin-Besançon, Préparateur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Besredka, Professeur à l'Institut Pasteur, Paris.
H. Bierry, Professeur à la Faculté des Sciences de Marseille.
Léon Binet, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Blanchetière, Professeur Agrégé de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Bordet, Directeur de l'Institut Pasteur, à Bruxelles.
G. Bourguignon, Chef de Laboratoire à l'Hôpital de la Salpêtrière, Paris.
F. Bremer, Attaché à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
H. Busquet, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Cardot, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences, à Lyon.
P. Carnot, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Chailley-Bert, Chargé du Cours de Physiologie appliquée à l'Education Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Champy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
M. et Mme Chauchard, Directeur et Direct. Adj. de Laboratoire à l'Ecole des Hautes Etudes, Paris.
M. Chiray, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
P. Combemale, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
L. Cornil, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
E. Couvreur, Professeur à la Faculté des Sciences de Lyon.
L. Cuénot, Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.
L. Dautrebande, Chef du Laboratoire de Physiopathologie de la Fondation Reine Elisabeth, Bruxelles.
H. Delaunay, Professeur à la Faculté de Médecine de Bordeaux.

C. Delezenne, Professeur de Physiologie à l'Institut Pasteur, Paris.
J. Demoor, Professeur de Physiologie à l'Institut de Physiologie de Bruxelles.
A. Desgrez, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Doyon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Dubois, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.
R. Fabre, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.
Ph. Fabre, Préparateur du Laboratoire de Physique à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Fredericq, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Liège.
R. Garcin, Interne — médaille d'or des Hôpitaux de Paris.
M. Garnier, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Garrelon. Chef des travaux pratiques de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Gautrelet, Professeur Agrégé de Physiologie des Facultés de Médecine.
R. Gayet, Chef des Travaux du Laboratoire de Physiologie Pathologique à l'Ecole des Hautes Etudes, Collège de France.
J. Gournay, Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Hallion, Directeur du Laboratoire de Physiologie Pathologique au Collège de France.
A. Hautant, Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
E. Hédon, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
L. Hédon, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.
H. Hermann, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
C. Heymans, Institut de Pharmacodynamie et de Thérapie de l'Université de Gand.
R. Huguenin, Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Jolly, Professeur au Collège de France, Paris.
P. M. Laignel-Lavastine, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
L. Lapicque, Professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
H. Laugier, Chef du Laboratoire de Physiologie à la Faculté des Sciences de Paris.
L. Launoy, Professeur agrégé à la Faculté de Pharmacie de Paris.
J. Lefèvre, Agrégé de l'Université.
R. Legendre, Docteur ès sciences.
A. Le Grand, Professeur de Physiologie à la Faculté libre de Lille.
F. Lemaitre, Professeur Agrégé et Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.
R. Leriche, Professeur de Clinique Chirurgicale à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Lesné, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lévy-Valensi, Médecin des Hôpitaux de Paris.
J. Lhermitte, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Lisbonne, Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier.
J.-B. Logre, Médecin Chef Adjoint de l'Infirmerie Spéciale de la Préfecture de Police, Paris.
P. Mathieu, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.

W. Mestrezat, Professeur Agrégé des Facultés de Médecine, Paris.
P. Milian, Médecin des Hôpitaux de Paris.
M. Nicloux, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
Ph. Pagniez, Médecin des Hôpitaux de Paris.
P. Parisot, Professeur à la Faculté de Médecine de Nancy.
I. Pavel, Assistant Universitaire à la Faculté de Médecine de Bucarest.
A. Pezard, Directeur-Adjoint à l'Ecole des Hautes-Etudes, Paris.
H. Pieron, Professeur au Collège de France, Paris.
A. Pi Suñer, Directeur de l'Institut de Physiologie de Barcelone.
A. Policard, Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon.
Ch. Porcher, Professeur à l'Ecole Vétérinaire de Lyon.
E. Rabaud, Professeur à la Faculté des Sciences de Paris.
F. Rathery, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Cl. Regaud, Professeur à l'Institut du Radium.
G. Richard, Ancien interne des Hôpitaux de Nancy.
Ch. Richet, Professeur Honoraire à la Faculté de Médecine de Paris.
Ch. Richet fils, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Roger, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
G. Roussy, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
D. Santenoise, Professeur Agrégé à la Faculté de Médecine de Nancy.
E. Schulmann, Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
J.-A. Sicard, Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
L.-C. Soula, Professeur Agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Toulouse.
A. Strohl, Professeur de Physique Médicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Pierre Thomas, Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Cluj.
M. Tiffeneau, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris.
A. Tournade, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine d'Alger.
R.-A. Turpin, Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
M. Vagliano, Professeur Agrégé à l'Université d'Athènes.
Velter, Professeur Agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Paris.
J. Verne, Professeur Agrégé d'Histologie à la Faculté de Médecine de Paris.
H. Vignes, Accoucheur des Hôpitaux de Paris.
F. Vlèze, Professeur à la Faculté des Sciences de Strasbourg.
H. de Waele, Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Gand.
P.-Emile Weil, Médecin des Hôpitaux de Paris.
G. Weiss, Professeur de Physique à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
E. Wollman, Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris.

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

TOME III

TRAITÉ
DE PHYSIOLOGIE
NORMALE ET PATHOLOGIQUE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE

G.-H. ROGER
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris
Doyen de la Faculté

SECRÉTAIRE GÉNÉRAL :

LÉON BINET
Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris

TOME III

PHYSIOLOGIE DU FOIE
ET DE L'APPAREIL URINAIRE

PAR MM.

M. CHIRAY, L. CUÉNOT, Ch. DUBOIS,
I. PAVEL, F. RATHERY, G.-H. ROGER.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 120, PARIS, VIe

1928

Tous droits de reproduction,
de traduction et d'adaptation
réservés pour tous pays

Copyright 1928 by Masson et Cie

PHYSIOLOGIE DU FOIE

Par G.-H. ROGER.
Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

I

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

Par son *origine embryogénique*, le foie est un simple diverticule de l'intestin moyen. Il se développe de bonne heure; c'est le premier organe glandulaire qui se forme, et c'est celui qui acquiert dès le début de la vie, pour les conserver toujours, les plus grandes dimensions.

La phylogénie, confirmant les données de l'ontogénie, nous apprend que chez un grand nombre de Cœlentérés et de Vers, ainsi que chez certains Insectes, le foie est simplement constitué par quelques cellules appliquées sur le tube digestif. Puis un bourgeon se produit qui s'allonge et s'éloigne, bourgeon creux, glande tubulaire, qui sert à la sécrétion d'un liquide digestif et d'un liquide excrémentitiel, ainsi qu'à l'accumulation et à l'élaboration des matériaux destinés à la nutrition. C'est l'homologue du foie et du pancréas, produisant une amylase, une sucrase, une cytase qui dissout la cellulose, une lipase, une trypsine, ou plutôt un trypsinogène qui est activé par une kinase intestinale.

Chez la plupart des Rayonnés et chez certains Vers, l'*hépato-pancréas* est simplement représenté par quelques amas de cellules; chez d'autres êtres appartenant au même groupe, il est constitué par des cæcums qui s'ouvrent dans l'intestin moyen.

Chez les Crustacés, on trouve au commencement de l'intestin deux conduits excréteurs déversant un liquide analogue au suc pancréatique. La glande sert de réservoir au glycogène, surtout abondant pendant la période qui précède la mue; et aux graisses qui, devant être utilisées par les glandes génitales, sont mises en réserve au moment de la reproduction.

Le foie des Mollusques se rapproche davantage de celui des Vertébrés. C'est une glande différenciée s'ouvrant dans l'intestin moyen et comprenant deux parties : l'une, servant à l'élaboration d'un liquide digestif, est formée d'une série de tubes sécréteurs; l'autre est une glande interstitielle où s'accumulent la matière glycogène et les substances calcaires : celles-ci sont contenues dans des cellules spéciales, où elles forment des boules brillantes de phosphate de chaux. Accumulée pendant l'été, cette substance servira à la réparation de l'écaille et, pendant l'hiver, à la production de l'épiphragme; seulement tandis que l'épiphragme est formé de phosphate calcaire, la coquille est constituée presque exclusivement de carbonate, ce qui suppose une transformation préliminaire. Voilà déjà un exemple du rôle que joue le foie dans l'accumulation des réserves nécessaires à la nutrition et à la réparation de l'organisme.

L'analyse chimique démontre la présence du *fer* dans le foie des Mollusques alors que le sang renferme, à la place de l'hémoglobine, un composé cuprique, l'*hémocyanine*. Le résultat est intéressant, il établit l'indépendance des fonctions martiales du sang et du foie. Le fer, qui se trouve en abondance dans la glande, servira aux processus d'oxydation et, accessoirement, à la formation de la coquille. Transportant cette constatation aux animaux supérieurs, on peut en tirer des déductions sur le rôle fonctionnel du fer contenu dans le foie.

Chez la plupart des Invertébrés la sécrétion hépato-pancréatique ne contient pas de substances comparables aux sels ou aux pigments biliaires. Mais le tissu hépatique renferme des pigments analogues aux pigments hépatiques des Vertébrés. On y trouve également un pigment ferrugineux voisin de la ferrine et un pigment soluble dans le chloroforme qui se rapproche du choléchrome.

Chez les Crustacés et chez certains Mollusques l'*hépato-pancréas* sert encore à l'absorption. Les matières alimentaires pénètrent dans l'intérieur des tubes, y subissent une transformation ultime et finalement sont absorbées. La glande hépato-pancréatique remplit donc quatre ordres de fonctions : elle solubilise les aliments, y compris la cellulose que les sucs des Vertébrés sont incapables d'attaquer; elle les absorbe; elle accumule les matériaux de réserve et les substances toxiques; elle sert à l'élimination des substances excrémentitielles.

Par sa structure et ses fonctions, le foie des Gastéropodes est bien supérieur au foie du dernier vertébré, l'Amphioxus, simple cæcum s'ouvrant dans l'intestin moyen.

Chez tous les êtres inférieurs, le foie est une glande en tubes : une telle disposition se retrouve chez un certain nombre de Vertébrés, les Poissons et la Couleuvre par exemple; on peut même arriver à la reconstituer chez les Mammifères.

En s'élevant dans l'échelle animale, on voit le pancréas s'individualiser. En même temps le rôle digestif du foie diminue et son rôle nutritif augmente. Malgré l'importance de la sécrétion biliaire, le foie des Vertébrés supérieurs a pour fonction principale d'arrêter, d'emmagasiner, de modi-

fier ou de transformer les nombreuses substances que lui amène la veine porte.

De ces substances, les unes viennent d'être absorbées dans l'intestin. Ce sont les *produits alimentaires* qui ont été liquéfiés et rendus diffusibles. Quelques-uns semblent suffisamment transformés pour pouvoir d'ores et déjà être offerts aux cellules et servir à leur nutrition. Les autres ont besoin de subir une modification ultime et c'est dans le foie, comme l'avait compris Galien et comme l'a démontré Cl. Bernard, que cette modification a lieu.

« Après que le foie, dit Galien, a reçu l'aliment déjà préparé d'avance par ses serviteurs et offrant, pour ainsi dire, une certaine ébauche et une image obscure du sang, il lui donne la dernière préparation nécessaire pour qu'il devienne aliment parfait. » N'est-ce pas la même idée que nous trouvons formulée par Cl. Bernard : « Lorsque les substances ont passé par la veine porte et par le foie, elles ont acquis la propriété de rester dans l'organisme et d'entrer comme éléments constituants dans le sang. »

Le tube digestif ne reçoit pas seulement des aliments. C'est une voie ouverte à un grand nombre de substances toxiques; c'est une cavité où pullulent d'innombrables microbes qui produisent des poisons souvent fort énergiques : le foie intervient pour arrêter et détruire la plupart de ces substances dangereuses. Le sang de la veine porte lui amène encore les déchets de la vie cellulaire, et ces déchets, qui menacent d'engendrer une constante auto-intoxication, le foie est capable de les modifier, de les transformer en produits inoffensifs, parfois même en produits utiles.

Ces premières considérations nous montrent que le foie est une glande digestive, agissant par la bile sur certains aliments; que c'est une glande nutritive, capable d'achever l'élaboration des matériaux utiles destinés à l'assimilation et de transformer les substances inutiles ou nuisibles provenant de la désassimilation. En accumulant certains produits d'origine alimentaire, le foie remplit le rôle d'un magasin ou d'un grenier, qui tient en réserve les substances nécessaires à la vie des cellules. En arrêtant les produits toxiques introduits accidentellement ou formés dans le tube digestif, il remplit le rôle d'une usine où viennent s'épurer les résidus malsains.

Le foie peut encore accumuler dans son réseau vasculaire des quantités considérables de sang. Il se comporte ainsi comme un barrage ou plutôt comme un réservoir qui régularise la circulation.

De toutes les fonctions du foie, la *sécrétion biliaire* est parfois considérée comme une des moins importantes. Cette assertion est inexacte. Il est vrai que la bile n'a guère d'action sur les aliments. Elle sert seulement à neutraliser les acides qui proviennent de l'estomac ou sont produits par le dédoublement des graisses neutres; mais elle renforce l'action de certains ferments, comme la lipase pancréatique et la lipase intestinale; elle favorise la transformation et surtout l'absorption des graisses; elle s'oppose à l'action coagulante de la mucinase et empêche la précipitation et la concrétion

du mucus produit dans les parties supérieures de l'intestin ; elle entrave les putréfactions intestinales et, si elle ne possède pas de pouvoir antiseptique, exception faite de quelques microbes, comme le pneumocoque qu'elle est capable de détruire, elle modifie le fonctionnement des bactéries putréfactives et neutralise les poisons que celles-ci peuvent élaborer.

Les sécrétions qui se déversent dans la cavité gastro-intestinale ont pour effet de rendre diffusibles les aliments ingérés; les grosses molécules colloïdales sont disloquées et font place à des molécules plus petites qui s'infiltrent dans les parois intestinales pour gagner les chylifères et les radicules de la veine porte.

Si les aliments conservaient la propriété de diffusion qu'ils viennent d'acquérir, ils s'élimineraient à mesure qu'ils pénètrent dans l'économie. La formation et la rénovation du plasma deviendraient impossibles, et si, par extraordinaire, la vie pouvait se maintenir, ce serait à la condition qu'on introduisît constamment et continuellement des aliments dans le tube digestif. Toute réserve étant impossible, l'individu serait incapable de supporter le moindre jeûne. Le rôle du foie consiste justement à arrêter les substances diffusibles, à leur faire perdre le caractère qu'elles avaient acquis, à les ramener à l'état de substances stables ou tout au moins à l'état de grosses molécules. C'est ce que démontre nettement l'étude de la *fonction glycogénique*.

Dans l'intestin, les glycides colloïdaux (colloïdes hydrocarbonés), dont l'amidon est le principal représentant, ont été hydrolysés. Ils ont été transformés en sucres et les différents sucres, ingérés ou produits, ont été finalement amenés à l'état de glycose. Le glycose, c'est la substance énergétique par excellence ; en se dédoublant, il abandonne l'énergie qu'il avait accumulée et que le muscle utilisera pendant sa contraction. Il est donc important que du glycose soit mis en réserve pour être livré peu à peu, au fur et à mesure que l'organisme en a besoin. C'est ici qu'intervient le foie. Il arrête le glycose que dans la période digestive la veine porte contient en excès; il le déshydrate et, par polymérisation, le transforme en un colloïde, plus ou moins analogue à l'amidon, le glycogène. Puis, quand le sucre du sang diminue, ce qui a lieu, par exemple, pendant le travail musculaire ou pendant le jeûne, le foie transforme, par hydratation et dislocation, le glycogène en glycose et livre ce corps diffusible au sang qui l'emporte vers les cellules.

Ainsi le foie est capable d'accomplir deux processus diamétralement opposés: il peut déshydrater le glycose et le polymériser; hydrater le glycogène et en dissocier la grosse molécule. Cette double action est due à un ferment, à un seul et même ferment, qui agit tantôt dans un sens, tantôt dans un autre, et tend à établir un état d'équilibre entre les substances qui sont en présence.

Si, le plus souvent, le foie transforme le glycogène en glycose, il est capable, dans d'autres circonstances, de le transformer en acide lactique et, ce qui est plus important, de transformer l'acide lactique en glycose et en glycogène. C'est un nouvel exemple d'actions réversibles.

Le foie possède encore la propriété de former avec le glycogène ou le

glycose de l'*acide glycuronique*. Cette transformation exige une combinaison préalable du glycose avec diverses substances, dont quelques-unes sont toxiques. Le chloral, le camphre, les aldéhydes, les acétones, certains corps aromatiques, benzol, phénol, indol, toluol, divers alcaloïdes, en s'unissant avec le glucose pour former des acides glycuroniques conjugués, perdent leur toxicité et s'éliminent facilement par l'urine. Ainsi une formule chimique rend compte de certains faits expérimentaux démontrant que si le foie est capable de neutraliser des poisons, c'est seulement quand son parenchyme contient du glycogène.

De même que sur les glucides, le foie agit sur les *matières grasses*. Si les graisses neutres passent, presque en totalité, dans les chylifères et, déversées dans la veine sous-clavière gauche, arrivent tout d'abord au poumon ; si cet organe exerce sur les graisses une action primordiale, comparable à celle que le foie exerce sur les sucres; la glande hépatique n'en est pas moins capable d'arrêter les quelques gouttelettes de graisses émulsionnées que contient le sang de la veine porte pendant les périodes digestives. Il arrête aussi les savons et cette action est d'autant plus importante que les savons sont toxiques ; les expériences de Munk et celles de Brothier ne laissent à cet égard aucun doute. Mais ce qui s'accumule dans le foie, ce ne sont pas les savons, substances nuisibles et d'ailleurs diffusibles. Le foie accomplit une nouvelle synthèse qu'il pourra détruire plus tard; il l'accomplit en unissant du glycérol (glycérine) aux acides gras. Le seul point obscur, c'est l'origine du glycérol, dont on ne trouve que des traces dans le sang et les organes.

Bien que plus complexe, l'action du foie sur les *matières azotées* est comparable à son action sur les hydrates de carbone et sur les graisses. C'est le grenier où l'organisme puise toutes les substances dont il a besoin.

Le foie arrête et modifie un grand nombre d'*albumines :* il retient les traces de *peptones* qui ont pu traverser les parois intestinales. Il agit sur les *acides aminés,* dont quelques-uns sont dégradés, tandis que d'autres servent à reconstituer des matières protéiques.

Par les nombreux *ferments* qu'il renferme, le foie intervient dans toutes les mutations organiques. Faisant l'histoire de ses fonctions, nous serons forcé de passer en revue l'évolution de la plupart des substances que la chimie biologique nous a fait connaître. Il n'y a pas un processus ressortissant à la nutrition et à la dénutrition où le foie n'intervienne.

Les ferments hépatiques expliquent les phénomènes d'*autolyse,* qu'on étudie si facilement en conservant aseptiquement un foie prélevé sur un animal qu'on vient de sacrifier. Les transformations qui se produisent sont analogues à celles qui surviennent pendant la vie, au cours de la désassimilation. Leur étude éclaire un grand nombre de points obscurs.

Les produits autolytiques qui prennent naissance dans toutes les cellules de l'organisme subissent, pour la plupart, des modifications profondes dans le foie. Cet organe joue un rôle important dans la formation de l'*urée,* dans

la formation et la destruction de l'*acide urique*, dans la *sulfo-conjugaison* des substances aromatiques. Il agit sur les *globules rouges*. Chez l'embryon il contribue à leur formation; chez l'adulte, il collabore à leur destruction et à leur rénovation grâce au fer qu'il met en réserve et qu'il renferme en telle quantité qu'on a pu lui assigner une *fonction martiale*.

On peut aussi décrire une *fonction chromogène* ou *chromopexique*. Le foie est, en effet, capable d'arrêter, de transformer et d'éliminer par la bile, les pigments les plus divers, introduits du dehors ou formés dans l'organisme.

Le foie contribue encore à la production de toute une série de substances qui interviennent dans la *coagulation du sang*. Il joue un rôle important dans la formation des *anti-corps*.

En emmagasinant et modifiant un grand nombre de substances formées dans l'organisme ou introduites du dehors, en arrêtant la plupart des matières qui proviennent de l'intestin et sont charriées par la veine porte, le foie remplit un *rôle protecteur* d'une importance capitale. Les troubles qui caractérisent l'*insuffisance hépatique* doivent être attribués à une auto-intoxication, dont les travaux modernes nous permettent de saisir le mécanisme.

Ce n'est pas seulement contre les matières solubles que le foie protège l'organisme. Il possède encore la propriété d'arrêter au passage certains *microbes*. Les uns sont détruits dans son parenchyme; les autres s'éliminent par la bile. Mais leur passage dans les voies biliaires peut devenir le point de départ d'accidents, et aboutir au développement d'une angiocholite ou d'une cholécystite suppurée.

Ces considérations préliminaires établissent que le foie constitue une véritable barrière placée sur le trajet des substances que charrie la veine porte. Il en retient une partie, empêchant une arrivée trop brusque dans la circulation générale des substances absorbées dans l'intestin; il réglemente leur introduction dans l'organisme ou bien il les transforme en des corps peu diffusibles et les emmagasine pour les livrer ensuite, suivant les besoins de l'économie. Il complète l'élaboration des matériaux d'origine alimentaire et leur fait subir les mutations ultimes qui leur permettront de servir à la nutrition; il rend inoffensives certaines substances nuisibles ou toxiques et achève ainsi de protéger l'économie contre les intoxications exogènes et les auto-intoxications.

Il ne faut pas croire cependant que ce rôle protecteur soit l'apanage exclusif de la glande hépatique. Presque toutes les cellules coopèrent au même but. C'est une propriété générale qui semble avoir acquis une importance prépondérante dans trois organes : le foie, le poumon, le rein.

Le foie est surtout chargé de transformer les substances toxiques. Son rôle éliminatoire, pour être réel, est peu important, d'autant moins important que la bile est un liquide partiellement récrémentitiel et que les substances rejetées par le foie dans l'intestin lui reviennent facilement par la veine porte. Le poumon et le rein sont, avant tout, des émonctoires. Mais ils peuvent aussi agir chimiquement sur certains poisons. Le fait est depuis longtemps démontré pour le rein; il est également vrai pour le poumon qui

constitue une deuxième barrière, capable d'arrêter les poisons qui auraient échappé à l'action protectrice du foie. C'est la dernière étape que devront franchir les diverses substances contenues dans le sang veineux avant de pénétrer dans le système artériel et d'être distribuées à toutes les cellules de l'économie.

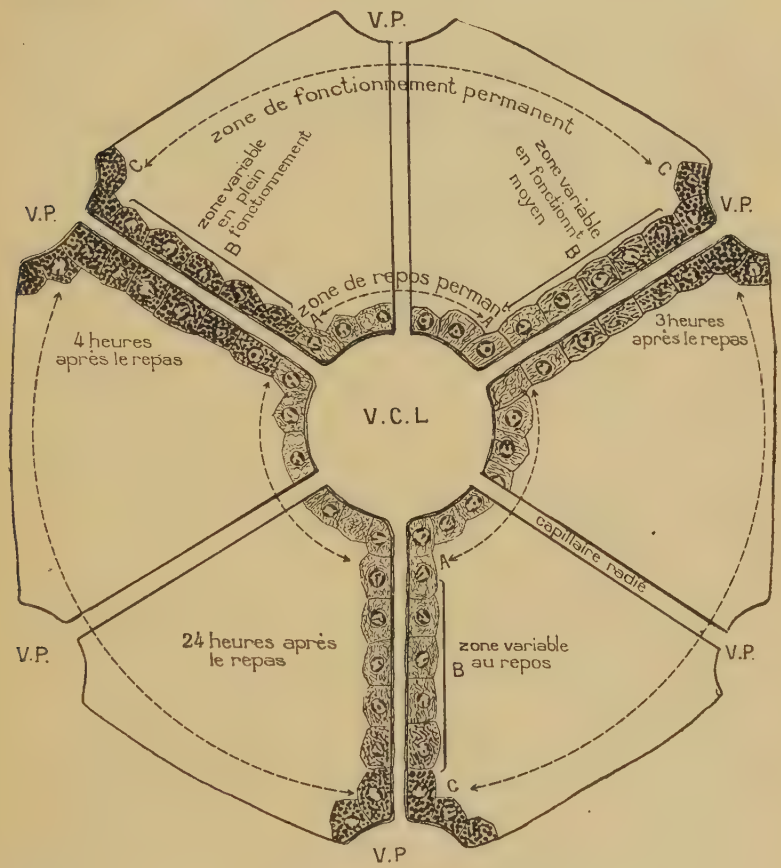


Fig. 1. — Schéma indiquant le mode de fonctionnement histophysiologique du lobule hépatique (d'après R. Noël).

Les phénomènes chimiques qui se produisent dans le foie sont pour la plupart *exothermiques*, c'est-à-dire qu'ils dégagent de la chaleur. Cl. Bernard a démontré, depuis longtemps, que le sang des veines hépatiques est plus chaud que le sang de la veine porte. C'est à la sortie du foie que la température du sang est le plus élevée. Aussi la destruction de la glande entraîne-t-elle l'hypothermie.

L'histo-physiologie a permis de constater que les cellules des lobules hépatiques ne sont pas toutes simultanément en travail ou en repos. Noël (1)

(1) R. Noël et M. Rosier, Application de quelques données récentes relatives à l'histo-physiologie de la cellule et du lobule hépatique. *La Presse médicale*, 6 sept. 1924, p. 732.

décrit dans chaque lobule trois zones parenchymateuses qui sont à des degrés divers d'activité fonctionnelle. La zone péri-sus-hépatique est à l'état de repos permanent, Pendant la période digestive, alors que les autres cellules sont bourrées de granulations représentant des chondriosomes chargés de produits élaborés, les éléments les plus internes des travées hépatiques sont dépourvus de toute activité élaboratrice. Ce sont des éléments de réserve qui n'entrent en jeu que dans certains cas, quand, par exemple, les matériaux nutritifs sont surabondants ou que les autres parties du foie sont lésées.

A cette zone de repos permanent, s'oppose une zone péri-portale à fonctionnement permanent. Chez l'animal à jeun depuis 24 heures, les cellules péri-portales sont les seules qui témoignent encore d'une certaine activité et fabriquent, au moyen d'un matériel restreint, les substances nécessaires au maintien de la vie.

La région moyenne est la zone de fonctionnement variable, qui travaille avec intensité pendant la période digestive, mais n'entre en action qu'après la zone péri-portale. Le lobule hépatique travaille de la périphérie vers le centre.

II

POIDS ET VOLUME DU FOIE

Le foie des Vertébrés est la glande de beaucoup la plus volumineuse de l'économie. Son poids est variable et, chez une même espèce, il oscille dans des limites assez larges, suivant l'âge du sujet et les conditions de son existence. Ch. Richet (1) a fait une étude approfondie de la question et il a essayé d'établir le rapport qui relie le poids du foie au poids du corps et à la surface cutanée. Ne pouvant rapporter tous les chiffres qu'il donne, nous lui empruntons le tableau suivant qui résume les résultats auxquels il est parvenu.

Animaux	Poids moyen du corps.	Poids du foie.	Poids du foie	
			par déc. carré	pour 100 gr.
	gr.	gr.	gr.	gr.
Souris	5,6	0,29	0,85	5,1
Rats	260	13,25	2,90	5,1
Cobayes.	460	18,8	2,83	4,1
Lapins.	1.430	60,2	4,20	4,2
Chats.	2.670	97	4	3,25
Hommes.	3.190	153	6,35	4,80
Chiens.	9.000	340	6,8	3,61
Chiens.	20.000	540	6,5	2,63
Hommes.	38.000	1.325	10,5	3,50

(1) Ch. Richet, Le poids du cerveau, du foie et de la rate chez les mammifères. *Archives de Physiologie*, 1894.

Animaux	Poids moyen du corps.	Poids du foie.	Poids du foie par déc. carré.	Poids du foie pour 100 gr.
—	—	—	—	—
	gr.	gr.	gr.	gr.
Hommes.	56.000	1.680	10,2	2,95
Moutons.	64.000	1.070	5,4	1,66
Moutons.	88.000	1.220	5,45	1,49
Hommes.	89.000	2.101	9,40	2,35
Porcs.	92.000	1.480	6,30	1,55
Bœufs.	525.000	6.850	9,40	1,31

Ces chiffres démontrent tout d'abord que, par rapport à la surface ou au poids, l'homme est, de tous les animaux, celui qui a la plus grande quantité de tissu hépatique. L'homme mis à part, la proportion de tissu hépatique va en croissant assez régulièrement par rapport à l'unité de surface et en diminuant par rapport à l'unité de poids, si bien que la moyenne reste sensiblement constante. Il semble que le développement du foie, chez l'homme, dépende de l'intense radiation qui se produit par la peau dépourvue de poils. Chez le chat, protégé par une épaisse fourrure, le rapport entre le foie et la surface est moins élevé que chez le chien.

Dans une même espèce, la proportion du tissu hépatique diminue avec l'âge. Voici, par exemple, quelques chiffres, pris aux différentes époques de la vie humaine.

Age.	Poids du corps.	Poids du foie.	Poids du foie par déc. carré.	Poids du foie Par kgr.
—	—	—	—	—
	kgr.	gr.	gr.	gr.
1 jour.	3,2	141,7	5,45	44,3
1 an.	9	333	6,30	37
7 ans.	19,1	677	7,80	35
14 ans.	38,6	1.188	8,70	32
25 ans.	63	1.819	9,65	27

Ainsi le poids du foie, par rapport à la surface, va croissant avec l'âge et décroissant par rapport à l'unité de poids corporel. Deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat : ou bien les phénomènes chimiques qui se passent dans le foie sont moins intenses chez l'enfant que chez l'adulte; ou bien les cellules infantiles sont plus actives, de sorte que, pour un même poids, le fonctionnement hépatique est plus considérable.

Maurel, qui a repris l'étude de la question, arrive à une première conclusion qui est assez analogue. Dans une même espèce animale, la quantité de foie par kilogramme corporel est d'autant plus grande que l'animal est plus petit. Mais il ajoute que la proportion varie avec la nature de l'alimentation; elle est plus élevée chez les Carnivores que chez les Granivores.

Les recherches de Magnan (1) mettent bien en évidence l'influence du régime alimentaire. Opérant sur un très grand nombre de Mammifères et d'Oiseaux, il trouve les proportions suivantes, le poids du foie étant rapporté au kilogramme d'animal :

(1) Magnan, Le rapport du poids du foie au poids du corps chez les mammifères. *Soc. de Biologie*, 21 novembre 1912, p. 526.

Herbivores	26,3
Piscivores	29,5
Carnivores	36,8
Insectivores	38,8
Granivores	39,4
Omnicarnivores	39,6
Frugivores	44,2
Omnivores	53,4

Porcherel (1) étudiant le poids du foie chez un certain nombre de Mammifères trouve des chiffres qui complètent ceux donnés par Richet. Les résultats sont calculés pour 1.000 gr. de poids vif.

	Moyennes.		Variations.
Bovidés	14,8	Veau de 2 mois	17,1
		Taureau de 240 kgr.	17
		— de 790 kgr.	7,5
Porcins	15,6	Porc de 7 mois	21
		— de 2 ans	10
Ovidés	22,8		
Chevaux	14,3		
Chiens	39,5		
Chats	30		
Lapins	34,7		
Cobayes	54		

Le foie est d'autant plus volumineux que l'animal est plus petit et plus jeune. A ces deux facteurs principaux, il faut ajouter l'influence du régime alimentaire et des conditions qui favorisent ou entravent la déperdition de calorique.

III

CONSTITUTION CHIMIQUE DU FOIE

L'étude de la constitution chimique du foie se heurte à une très grosse difficulté. La glande est gorgée de sang, elle contient près du cinquième de la masse totale. Faire l'analyse du foie, tel qu'on le retire de l'abdomen, même quand on a tué l'animal par hémorragie, c'est fausser le résultat par la présence du sang. Laver au préalable l'organe, c'est lui enlever, même avec des liquides isotoniques, certains de ses principes et c'est introduire dans le parenchyme une quantité indéterminée d'eau et de sels.

Aussitôt après la mort, le foie a une *réaction alcaline;* le tissu devient

(1) Porcherel, Variations de la masse du foie chez les principales espèces domestiques. *Soc. de Biologie*, 13 juin 1925, p. 87.

rapidement *acide*, ce qui est attribué à la formation d'acide lactique. En même temps il devient dur et résistant, c'est une sorte de *rigidité cadavérique* analogue à la rigidité musculaire. Cette transformation se fait d'autant plus vite que la température est plus élevée : en 2 heures environ vers 18°; en 1 heure ou 1 heure et demie vers 40°.

Parmi les nombreuses analyses qui ont été faites, celles de Bibra, quoique fort anciennes (1849), sont restées classiques. Voici les chiffres qu'il a trouvés avec le foie de l'homme et celui du bœuf et les résultats que nous avons obtenus avec le foie du lapin adulte :

	Homme.	Bœuf.	Lapin.
Eau	76,17	71,39	72,69
Matières insolubles	9,44	11,29	13,07
Albumines solubles	2,40	2,35	2,84
Matières collogènes	3,37	6,25	8,48
Matières extractives	6,07	4,91	
Matières grasses	2,50	3,28	2,24
Total	99,95	99,57	99,32

Nous avons eu l'occasion de faire quelques dosages sur le foie d'un supplicié de 28 ans. L'organe fut prélevé 4 heures après l'exécution. Pour le dosage des albumines, on a fait une macération dans de l'eau chargée de bicarbonate et de fluorure de sodium. Les graisses ont été dosées par la méthode très précise de Kumagawa, ce qui explique leur taux assez élevé.

Eau	72,48
Albumines	5,81
Glycose	2,45
Glycogène	3,69
Matières grasses	3,10
	88,53

Il faut ajouter à ces substances, plusieurs pigments : un pigment brun ferrugineux, la ferrine de Dastre, soluble dans l'eau légèrement alcaline, insoluble dans l'alcool et le chloroforme; un pigment jaune également ferrugineux, soluble dans l'eau et un autre pigment jaune, le chlorochrome, soluble dans le chloroforme.

Variations de la quantité d'eau. — La quantité d'eau varie avec l'âge. Chez un jeune lapereau de 900 gr. elle est de 78,99 p. 100; chez un lapin de 1.830 gr. elle tombe à 72,39 et, chez un gros lapin de 2.880 gr., à 71,06. Les dosages pratiqués sur des souris ont donné : au milieu de la gestation, 87 p. 100; à la naissance, 82; au bout de 8 jours, 76; chez l'adulte, 71. C'est le cas particulier d'une loi générale : plus un tissu est jeune, plus il est actif; plus il est actif, plus il contient d'eau. La même loi se vérifie dans l'espèce humaine : la quantité d'eau est de 97 p. 100 chez l'embryon de 45 jours; 82 chez le fœtus de 8 mois; 71 à la naissance; 70 à l'âge de 2 mois; 67 à 60 chez l'adulte.

Quand on soumet un animal au *jeûne*, lui supprimant nourriture et boisson, la teneur en eau, loin de diminuer, augmente. Après 60 heures de jeûne, un rat blanc, dont le poids primitif était de 154 gr., pesait 129 gr. On sacrifie l'animal et on trouve 91 gr. 43 d'eau, soit une proportion de 70,8 p. 100. Chez un témoin de 148 gr., sacrifié en pleine digestion, la proportion était de 64,57. Et cependant le rat inanitié avait perdu 6,55 d'eau par les matières fécales, 7,05 par l'urine et 25,82 par la respiration, soit au total 39,42. Il avait donc fabriqué une quantité d'eau qu'un calcul très simple permet d'évaluer à 25 gr. 43, quantité supérieure au quart de la masse d'eau renfermée primitivement dans son organisme.

Le dosage de l'eau dans les différents organes établit que dans tous, sauf le poumon, la proportion de liquide est restée normale ou a légèrement augmenté. C'est du moins ce que nous avons constaté en comparant l'animal inanitié à un animal témoin de taille semblable. Chez ce dernier le foie contenait 70,1 p. 100 et l'animal en expérience 74,2.

Les résultats que nous avons obtenus chez le lapin sont analogues. Voici, par exemple, les chiffres fournis par 5 dosages :

		Animal.	Animaux en inanition.			
		Témoin.	4 jours.	5 jours.	5 jours.	7 jours.
		—	—	—	—	—
Poids	initial . . .	1.830	1.820	1.825	2.210	2.200
	final . . .	—	1.440	1.470	1.645	1.550
Eau du foie		72,39	73,6	72,07	72,86	71,7

On peut conclure que, si le jeûne n'est pas trop prolongé, la teneur en eau est égale ou légèrement supérieure à la normale. Les analyses de Witch cadrent avec ce résultat : le foie renfermait 69.7 d'eau chez un chien qui avait jeûné 56 jours et 72,4 chez un autre qui avait jeûné 83 jours. A l'état normal le foie du chien contient de 68 à 69 p. 100 d'eau (Stockhausen).

Quand on reprend l'alimentation, le foie accumule les différentes matières organiques que lui amène la veine porte et fixe, en même temps, une certaine quantité d'eau. Son volume se trouve ainsi augmenté et cette augmentation varie avec la nature des aliments. Elle est beaucoup plus marquée avec un régime riche en hydrates de carbone qu'avec un régime riche en matière azotée. C'est du moins l'opinion classique qui s'appuie sur un certain nombre d'expériences faites sur des animaux dont on peut facilement modifier le régime, comme le chien.

Les recherches récentes de Lafayette Mendel ne semblent pas confirmer cette relation. 37 souris ont été soumises à des régimes variés : 7 ont reçu un régime mixte; 10 un régime riche en albumine; 8 un régime riche en graisse et 12 un régime riche en hydrates de carbone. L'expérience a été prolongée pendant un laps de temps qui a varié de 28 à 137 jours. Les chiffres obtenus, touchant le poids de l'animal, la teneur en eau de l'organisme et le poids du foie semblent livrés au hasard et paraissent défier toute systématisation. En les réunissant on obtient les moyennes suivantes :

Régime alimentaire.	Nombre d'animaux.	Poids moyen du corps.	Poids moyen du foie.	Rapport. p. 100.
Mixte	7	21,14	1,76	8,3
Azoté	10	18,74	2,12	11,3
Gras	8	19,81	1,86	9,4
Hydro-carboné	12	15,92	1,39	8,7
	37	20,43	1,92	9,4

Les résultats que nous rapportons semblent établir que le foie se développe surtout sous l'influence du régime azoté. Cette conclusion ne serait pas exacte. Car, en examinant les divers chiffres, on trouve entre eux des différences telles que les moyennes semblent sans importance. Il serait d'autant plus utile de reprendre l'étude de la question, que l'accumulation de certaines substances semble entraîner une augmentation de l'eau d'imbibition. Zuntz invoque l'influence du glycogène. Quand le foie en fixe 1 gr., il retient en même temps 4 gr. d'eau.

Mayer et Schæffer (1) font intervenir un autre facteur. Ils rappellent, tout d'abord, que le protoplasma des cellules est constitué par une suspension colloïdale d'albumine. La présence des acides gras insolubles dans l'eau tend à rompre la liaison. Mais la cholestérine, les graisses, les phosphatides jouissent de la solubilité réciproque et le mélange qui en résulte est perméable à l'eau. Dès lors un gel protoplasmique résistera d'autant moins à l'imbibition que le coefficient lipocytique calculé, soit en rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}}$, soit en rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{phosphore lipoïdique}}$ sera plus élevé. C'est ce qui a lieu, en effet. Si, par exemple, on prend le poumon, le rein, le foie et si, après avoir desséché ces organes, on en plonge des fragments dans de l'eau distillée, on constate que l'imbibition est proportionnelle au coefficient lipocytique, ce qui conduit à supposer l'existence d'une constante que l'on peut ainsi formuler :

$$\text{Eau d'imbibition} \times \frac{\text{Ac. gras ou phosphore lipoïdique}}{\text{cholestérine}} = \text{K}.$$

Voici les résultats trouvés par Mayer et Schæffer :

Animal.	Tissu.	Coefficient lipocytique.	Eau retenue par 1 gr. de tissu sec.		$\frac{1}{\text{coeff. lip.}}$		Valeur de K.	
Lapin	Poumon	17,1	9,28	×	5,8	=	60,1	Rapport avec les ac. gras.
	Rein	13,3	8,29		7,5		62,1	
	Foie	8,4	5,09		11,9		60,4	
Chien	Poumon	4,44	12,22	×	0,225	=	2,74	Rapport avec le phosph. lipoïd.
	Rein	2,29	6,78		0,435		2,94	
	Foie	1,44	4,18		0,690		2,68	

(1) A. Mayer et G. Schæfler, Recherches sur les constantes cellulaire. *Journal de Physiologie*, 1914, p. 1-23.

Pour compléter les recherches faites en dehors de l'organisme, il est indispensable de savoir comment l'eau se distribue quand on en injecte dans les veines.

Les expériences de Engels montrent qu'un chien, ayant reçu 1.159 cmc. d'eau, en élimine 352 gr. Le reste s'accumule surtout dans les muscles (67,89 p 100) et la peau (17,75); le foie n'en retient que 2,96; le poumon 1,97 et le sang 1,55.

Opérant sur des lapins néphrectomisés, nous avons injecté dans les veines une assez forte quantité d'eau salée isotonique, 250 à 490 cmc. par kilogramme. La proportion d'eau a augmenté de 3,4 p. 100 dans le foie, 8,2 dans les muscles, 8,1 dans les poumons. En utilisant un liquide isotonique et isovisqueux, nous avons trouvé les proportions suivantes : 8,6 p. 100 dans le foie, 6,5 dans les muscles et 8,8 dans le poumon. Dans cette dernière série d'expériences, la forte proportion d'eau contenue dans le foie ne dépend pas de l'imbibition des cellules; elle est due à l'accumulation énorme de liquide dans les capillaires : le foie se transforme en une véritable éponge.

Ces premiers résultats devraient être complétés par des recherches sur les causes qui, en plus de la viscosité, interviennent pour favoriser l'hydratation des organes et sur les modifications fonctionnelles qui se produisent dans les cellules.

Il serait d'autant plus intéressant d'approfondir la question que l'analyse chimique révèle une relation assez étroite entre l'activité des organes et leur teneur en eau. Il serait important de faire, en même temps, le dosage de la graisse, car, contrairement à ce qui a lieu pour l'eau, plus l'organe est riche en graisse, moins il est actif. Les deux déterminations semblent donc se compléter. Si l'on dose l'eau et la graisse aux différents âges, on suit très nettement la corrélation que nous indiquons : l'eau diminuant et la graisse augmentant à mesure que l'animal vieillit et que ses organes perdent leur activité.

Rubner fait remarquer qu'il est nécessaire, quand on soumet les résultats au calcul, de déterminer le pourcentage de l'eau par rapport au tissu dégraissé. La graisse devrait être considérée comme un élément surajouté au principe essentiel, l'albumine; en la comprenant dans les pourcentages, on fausserait les résultats. Cette conception renferme une part de vérité, mais elle est trop schématique, les travaux de Mayer et Schaïffer ayant bien mis en évidence le rôle des graisses et de la cholestérine dans l'imbibition cellulaire.

Contrairement à ce qu'on a pu soutenir autrefois, la proportion de la graisse contenue dans le foie serait peu modifiée par le jeûne et l'alimentation. Ce serait un élément constituant du protoplasma, la réserve de graisse se faisant en d'autres points, au moins dans les conditions normales. Terroine dose la graisse dans le foie de chiens, soumis à l'inanition ou à des régimes fort variés. Malgré la multiplicité des conditions expérimentales, les chiffres obtenus sont fort voisins. Pour 100 gr. de tissu sec, on trouve 10,5 chez les animaux normaux; 11 chez ceux qui ont été soumis à une inanition de 3 à 26 jours; 11,1 chez ceux qui sont tués de 3 à 18 heures

après un repas riche en graisse; 13,1 chez ceux qui ont été suralimentés.

Les résultats fournis par les analyses de la chimie pathologique mettent encore en évidence l'importance fonctionnelle de l'eau et des graisses. Ils permettent de conclure que l'activité d'un tissu peut être mesurée par la quantité d'eau qu'il renferme et sa déchéance par la quantité de graisse. Au cours des infections humaines qui entraînent la mort, l'eau diminue et la graisse augmente. Le rapport s'élève : il est chez l'homme normal de 3,2 et monte à 5 ou 6 dans la scarlatine et la variole pustuleuse; à 9 dans la fièvre typhoïde; 4 et 12 dans la variole hémorragique ou la diphtérie; il peut atteindre 43 dans la broncho-pneumonie rubéolique.

Chez les animaux inoculés expérimentalement les résultats sont différents. C'est que l'introduction d'un virus dans un organisme normal, doué d'une grande résistance, suscite des réactions défensives. Le rapport entre la graisse et l'eau qui, chez l'animal normal, oscille autour de 3 tombe à 2 dans les infections à streptocoque, pneumocoque, coli-bacille ou bacille typhique. Au contraire dans l'intoxication diphtérique, les réactions défensives font défaut et le rapport s'élève à 7,4.

Graisses et lipoïdes. — Dans un grand nombre de circonstances, le foie intervient pour emmagasiner les *matières grasses*. Il exerce sur ces substances une action fort importante, que nous étudierons en détail, et qui consiste essentiellement à transformer les acides gras saturés en acides gras non saturés, beaucoup plus facilement oxydables. Les acides palmitique $C^{16}H^{32}O^2$ et stéarique $C^{18}H^{36}O^2$ donneront ainsi de l'acide oléique $C^{18}H^{34}O^2$ et surtout de l'acide linoléique $C^{18}H^{32}O^2$, peut-être même de l'acide linolénique $C^{18}H^{30}O^2$. Hartley a isolé du parenchyme hépatique un acide encore moins saturé ayant pour formule $C^{20}H^{32}O^2$.

A côté des graisses, il faut placer les *lipoïdes* dont le foie renferme une forte proportion. Iscovesco en trouve 20 p. 100 de foie sec chez le cheval et 16 p. 100 chez le bœuf. On peut y distinguer des lécithines solubles dans l'alcool, des lipoïdes phosphorés insolubles dans ce liquide, des lipoïdes solubles dans le chloroforme, etc. La proportion de la cholestérine est évaluée chez l'homme à 2,85 p. 1.000 par Grigaut et, par Fox, à 3,25 dont 2,57 à l'état libre, et 0,68 à l'état combiné. La proportion est de 3 à 8 chez le chien (Doyon et Dufour) et de 1,6 chez le porc (Lemoine et Gérard). Lemeland trouve chez le lapin normal pour 100 gr. de tissu sec, 0,747 de cholestérine et 0,571 de matières insaponifiables autres que la cholestérine.

D'après Iscovesco, les lipoïdes du foie agiraient très énergiquement sur la croissance. Le développement des jeunes animaux, auxquels on en injecte, atteint 62 p. 100, alors que le développement des témoins ne dépasse pas 29. Quelques organes plus que d'autres profitent de cette influence favorable. Ce sont le foie, la rate et surtout les poumons. L'huile de foie de morue contient également des lécithides favorisant le développement du tissu pulmonaire, ce qui expliquerait en partie son heureuse influence sur la marche de la tuberculose.

Protéines et protéides du foie. — En opérant à une basse température, Plosz a extrait du foie un *plasma* analogue au plasma musculaire de Kühne, mais ne contenant pas de myosine. Il y a trouvé une protéide se coagulant à 45° et une nucléo-albumine. Dans les cellules dont on a retiré le plasma, il reste une globuline, difficilement soluble, du glycogène et de petites quantités de sérine.

La quantité d'azote total contenue dans le foie des divers Vertébrés est remarquablement fixe : elle varie de 2 gr. 4 à 3 gr. 1, comme le démontrent les dosages de Delaunay sur le foie du chien, du cheval, du lapin, de la poule et de la tortue et ceux de Cl. Gautier et Thiers sur le foie de la grenouille.

Grund a déterminé les rapports de l'azote total et du phosphore avec l'azote et le phosphore des albumines. Il a utilisé des foies de chiens placés dans des conditions alimentaires variées et il a obtenu les moyennes suivantes :

	Extrait sec.	Azote.	Azote protéique.	Phosphore.	Phosphore protéique.
	—	—	—	—	—
Régime carné. . . .	26,48	2,84	2,25	0,288	0,081
— hydro-carboné.	26,12	2,65	2,35	0,263	0,071
Jeûne : 13 jours . . .	24,89	3,13	2,75	0,310	0,097
— 21 jours . . .	28,65	2,87	2,56	0,309	0,095

Une partie du *phosphore hépatique* entre dans la constitution des lécithines et de certains lipoïdes. A. Mayer et Schæffer ont trouvé par 1.000 gr. de tissu hépatique frais, les quantités suivantes de phosphore lipoïdique : 1,45 chez le chien ; 1,42 chez le lapin ; 1,48 chez le cobaye ; 1,43 chez le pigeon ; 1,27 chez l'anguille.

L'étude des diverses *matières protéiques* du foie a permis de distinguer les corps suivants :

1° Une *globuline* coagulable à 45°, complètement soluble dans le suc gastrique, et paraissant analogue à la globuline cellulaire α d'Halliburton ;

2° Une *globuline* coagulable à 56°, comparable au myosinogène : c'est l'hépato-globuline (Halliburton) ;

3° Une *globuline* coagulable à 70°, laissant, après digestion dans le suc gastrique, un résidu insoluble de nucléine ;

4° Une *globuline* coagulable à 75°, soluble dans une solution de chlorure de sodium à 10 p. 100 et complètement digérée par le suc gastrique ;

5° Une *alcali albumine.*

Sous le nom de *cytosine*, Bigart (1) a décrit une matière protéique qui semble intermédiaire entre les globulines et la caséine et, comme celle-ci, précipite à froid par l'acide acétique.

Kruppffer a trouvé une substance qu'il appelle la *cytine* et qui ne se dissout que dans les solutions alcalines chaudes.

A côté de ces corps assez mal définis, nous citerons des *nucléo-protéides* qui semblent fort abondantes, si on en juge par la teneur élevée du phos-

(1) Bigart, Recherches sur les albumines de la cellule hépatique, *Thèse de Doctorat*, Paris, 1900.

phore, 1,45 pour 100 gr. de substances sèches. C'est probablement combiné à une nucléine que se trouve en grande partie le fer contenu dans le foie. Il forme ainsi des composés spéciaux, *hépatine*, *ferratine*, *ferrine*, que nous retrouverons en parlant des matières minérales.

Par hydrolyse les nucléines hépatiques donnent les quatre *bases nucléiniques* dans la proportion suivante, d'après Kossel : guanine, 1,97; hypoxanthine, 1,34; xanthine, 1,21 p. 1.000 parties sèches ; l'adénine est en proportion moindre. L'hydrate de carbone qui entre dans la constitution de la nucléine semble être un *pentose*, très probablement du l-xylose. La proportion est de 0,56 p. 100 dans l'extrait sec.

La proportion de ces phosphatides, chez les Mammifères, est de 23,5 p. 1.000 d'après Noël Paton, de 21,8 d'après Hefter. Balthazard (1) trouve des chiffres moins élevés : 13 chez le lapin ; 8,5 chez le cobaye; 12,8 chez l'homme. La quantité varie selon les conditions physiologiques et pathologiques. D'après Balthazard la teneur en lécithine augmente dans le jeûne et, chez le lapin, s'élève de 13 à 25 p. 1,000. Elle augmente également dans l'intoxication phosphorée et dans l'infection typhique expérimentale. Chez un homme mort de tuberculose, le foie en renfermait 43,1 p. 1.000. On en trouve aussi une forte proportion dans le foie des oies soumises à l'engraissement. Les recherches de Levene (2) et ses collaborateurs semblent établir que le foie renferme un mélange de monolécithines. On a pu en isoler quatre acides gras; deux saturés (acides palmitique et stéarique) et deux non saturés qui se rattachent aux acides stéarique et arachidique.

Drechsel (3) a découvert dans le foie une autre substance phosphorée et azotée, la *jécorine*, qui semble un complexe de lipoïdes et de glycose. Elle réduit la liqueur de Fehling. L'analyse chimique y démontre la présence du soufre.

Parmi les autres substances qu'on a décelées dans le foie, et dont nous parlerons à propos des fonctions de cet organe, nous signalerons des quantités plus ou moins considérables d'urée ; il y en aurait 0,21 p. 1.000 chez l'animal à jeun, 0,46 chez l'animal en digestion (Quinquaud). On y trouve encore de l'acide urique, de la xanthine, de l'hypoxantine, de la guanine; de la créatinine à la dose de 16 à 30 mg. par 100 gr. de tissu frais ; de la neuridine; de la saprine; de la β-méthyltétraméthylendiamine; une base cristalisable, $C^5H^{14}N^2$, la gérontine de Grandis, qui disparaît chez le vieillard. Dans les états pathologiques le foie renferme beaucoup d'autres corps, leucine, tyrosine, acides lactique et paralactique. Mais la plupart de ces substances ne font pas partie du protoplasma. Ce sont des corps formés pendant les nombreuses mutations chimiques qui s'accomplissent constamment dans la glande.

(1) Balthazard, Les lécithines du foie à l'état normal et pathologique. *Soc. de Biologie*, 2 novembre 1901, p. 922.

(2) A. Levene and H. S. Simms, The liver lecithin. *The journal of biolog. Chemistry*, 1921, XLVIII, 185-196.

(3) Drechsel, Beiträge zur Chemie einiger Seethiere. *Zeitschrift für Biologie*, 1896, XV, 87-107.

Il nous faudrait encore parler des ferments que renferme le parenchyme. Nous les étudierons à propos des effets qu'ils produisent.

Matières minérales. — Le parenchyme hépatique contient pour 1.000 parties de tissu frais, de 16 à 22 gr. de matières minérales qui se décomposent ainsi :

K^2O	3 à 4,55
Na^2O	1,2
CaO	0,1 à 0,3
MgO	0,292
Fe^2O^3	0,608
P^2O^5	4,60
SO^3	2,09
Cl	0,96 à 2,07

Tous ces chiffres expriment des moyennes qui subissent de nombreuses variations. Comme dans tous les tissus, ce sont les sels de potassium qui dominent, la plus grande partie étant à l'état de phosphate. Une forte proportion de phosphore entre dans des composés organiques, et se trouve à l'état de nucléine, jécorine, lécithalbumine, acide phosphocarnique. Une partie du soufre se trouve à l'état de glutathion. Les dosages de Blanchetière et Binet établissent que le foie est l'organe le plus riche en glutathion réduit. La proportion est de 314 mgr. pour 100 gr. de tissu, variant de 219 à 396.

La quantité de NaCl est en moyenne de 1,98 chez le chien. Elle tombe à 1,33 si l'animal a été tué par hémorragie (Ch. Richet).

C'est le calcium peut-être dont la proportion subit le plus de changement, oscillant entre 0,021 et 0,256. Abondant au moment de la naissance, le calcium diminue en même temps que se fait le développement.

Le fer subit aussi, pendant l'évolution de l'être, d'assez grandes variations, mais l'importance de ce corps est tellement considérable que nous en ferons une étude spéciale. Il convient, en effet, à l'exemple de Dastre, de décrire dans un chapitre particulier la *fonction martiale* du foie. Lœper pense qu'on pourrait aussi décrire une *fonction thiopexique* (1). Il a montré que le foie fixe le soufre que lui amène la veine porte et lui fait ensuite subir une *oxydation*. Il trouve en moyenne dans le sang porte 1.55 de soufre compté en SO^3 dont 6 p. 100 sont oxydés et, dans les veines sus-hépatiques, 1,15, dont 11 p. 100 sont oxydés. Le parenchyme hépatique contient 9,1 p. 1.000 de soufre dont 4,9 à l'état neutre et 4,2 à l'état oxydé. C'est, après la surrénale, le tissu le plus riche en soufre. Il exerce sur ce corps une quadruple action : il le fixe, il l'oxyde, il l'élimine par la bile à l'état de taurine et par les veines sus-hépatiques à l'état oxydé ; il l'utilise pour la formation du pigment hépatique qui en renferme 1,7 dont 0,9 oxydés.

Aux substances déjà indiquées il faut ajouter les corps suivants, qui ne se

(1) M. Lœper, J. Decourt et R. Garcin, Sur la fonction thiopexique et thiooxydante du foie, *La Presse médicale*, 19 mars 1927, p. 321.

trouvent qu'en faible proportion, mais dans quelques-uns au moins remplissent un rôle physiologique important. Ils ont été surtout étudiés par G. Bertrand et Machebeuf, Mc Hargue, Damiens. Les résultats sont rapportés à 1.000 gr. de substances fraîches et exprimés en milligrammes (1).

		mgr.	mgr.
Fluor	Homme	0,002	à 0,003
Brome	Homme	1,8	à 3,7
	Chien	2,5	
Iode	Homme	0,001	à 0,002
Manganèse	Homme	1,7	
	Chien	3,06	
	Lapin	2,85	
Nickel	Homme	0,09	
	Bœuf	0,12	
Cobalt	Homme	0,25	
	Bœuf	0,2	
Cuivre	Homme	1,5	à 15
	Veau nouveau-né	161,3	
	Veau de 15 jours	100	
	Bœuf	22,5	à 51
	Lapin	2,8	à 12
Zinc	Chien	36	
	Lapin	46	
Arsenic	Homme	0,019	
Bore		traces	

IV

CIRCULATION SANGUINE

Le foie reçoit du sang de deux vaisseaux différents : 1° l'artère hépatique, qui semble surtout présider à sa nutrition ; 2° la veine porte qui paraît destinée à fournir les matériaux nécessaires à ses diverses fonctions.

La ligature de l'artère hépatique, pratiquée sur des chiens, entraîne la mort en un temps qui varie de 15 à 60 heures. Les animaux succombent au milieu de convulsions qui semblent dues à la diminution du glycogène. Aussi la survie varie-t-elle proportionnellement à la teneur préalable du foie en glycogène et peut-elle être prolongée de quelques heures par des injections intra-veineuses de glycose (2).

La ligature de la veine porte détermine des phénomènes plus complexes et mérite une étude détaillée.

(1) La plupart de ces chiffres sont empruntés aux *Tabulæ Biologicæ*. Bd III, p. 411-425. Berlin, 1926.

(2) W. S. Collens, D. S. Shelling et C. S. Byron, The effect of ligature of the hepatic artery on carbolhydrate metabolism. *Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 1926, XXIII, 361.

VEINE PORTE

La quantité de sang, qui traverse la veine porte en 24 heures, est extrêmement considérable : chez un chien de 20 kgr., Flügge trouve que le débit est de 500 gr. en une minute. Cela conduit à admettre que la douzième partie de la masse sanguine mise quotidiennement en mouvement traverse le foie; autrement dit, 720 litres de sang passeraient chaque jour par cette glande. Aussi Stolnikow soutient-il que le foie constitue une sorte de régulateur mécanique de l'activité du cœur, compensant les excès de pression qui peuvent se produire dans le domaine de la veine cave inférieure.

Les *capillaires hépatiques* opposant au sang une notable résistance, la pression dans la veine porte est plus élevée que dans les autres veines; elle oscille, chez le chien, entre 7 et 20 mm. de mercure et peut même monter à 24 pendant la période digestive (Rosapelly). Les expériences très précises de Villaret donnent une moyenne de 5 mm. La circulation est assurée par la faible pression sus-hépatique, qui n'atteint que 3 ou 4 mm. et peut même tomber à — 7 et — 8. Il est facile de comprendre qu'une pression, négative au delà du foie, doit produire le même effet qu'une pression positive en deçà de la résistance; autrement dit, son influence s'ajoute à celle de la pression porte et augmente, en quelque sorte, la valeur positive de celle-ci.

Les chiffres que nous venons de donner se rapportent à la pression constante, c'est-à-dire débarrassée des oscillations continuelles qui la font varier. Or chaque mouvement inspiratoire produit dans la veine cave inférieure un abaissement de la pression, qui se fait sentir au confluent des veines sus-hépatiques : c'est alors qu'on trouve les chiffres de — 7 et — 8, c'est-à-dire les conditions les plus favorables à la circulation; en même temps, les organes abdominaux sont refoulés par suite de l'abaissement du diaphragme, et la pression s'élève dans le système porte; voilà comment la circulation intra-hépatique est considérablement favorisée par l'inspiration. Elle est gênée par l'expiration et par l'effort, qui produisent une augmentation de pression dans les veines sus-hépatiques.

Pour déterminer la vitesse de la circulation intra-hépatique, Rosapelly (1) introduit dans la veine porte 0 gr. 8 à 1 gr. de ferrocyanure de potassium et constate que ce sel apparaît dans les veines sus-hépatiques huit secondes après l'injection; la quantité éliminée augmente peu à peu, atteint son maximum vers la trentième seconde, puis diminue; au bout d'une minute on ne trouve plus de ferrocyanure. En pratiquant des circulations artificielles, Rosapelly a constaté qu'il faut faire passer 200 cmc. de liquide en une minute, pour que le ferrocyanure traverse le foie avec la même rapidité que sur l'animal vivant. Or, dans la veine porte, la surface de section est d'environ 1 cm^2; la vitesse est de 33 mm. par seconde. Dans les branches de bifurcation, dont le calibre est supérieur d'un tiers à celui du tronc, la vitesse est

(1) Rosapelly, Recherches théoriques et expérimentales sur les causes et le mécanisme de la circulation du foie, *Thèse de Paris*, 1873.

de 22 mm.; dans les veines sus-hépatiques, dont le calibre est double, le sang ne parcourt plus que 16 mm. à la seconde. Enfin, dans la portion intermédiaire, c'est-à-dire dans les capillaires, on peut évaluer la rapidité du courant sanguin à 4 ou 5 mm.

La méthode des circulations artificielles a permis encore de mesurer la résistance que les capillaires du foie opposent au passage du sang venant de la veine porte ou de l'artère hépatique. La circulation veineuse ne s'arrête que lorsque la pression sus-hépatique est presque égale à la pression porte; au contraire, la circulation artérielle est suspendue pour peu qu'on élève la pression sus-hépatique, alors même que cette pression est encore de sept à huit fois inférieure à celle de l'artère : les capillaires artériels semblent donc opposer au passage du sang une plus grande résistance que les capillaires veineux. Ce résultat conduit à admettre une certaine indépendance entre les deux systèmes; pourtant cette indépendance n'est pas absolue : en augmentant la pression dans la veine porte, on gêne la circulation artérielle et réciproquement. Rosapelly avait constaté, en pratiquant simultanément des circulations artificielles dans les divers vaisseaux du foie, que l'écoulement du liquide apporté simultanément par la veine porte et par l'artère hépatique, était un peu plus considérable que la somme des écoulements successifs par l'un et l'autre vaisseau. Ce résultat, qui paraît assez paradoxal, est controuvé par Gad, Betz, Cavazzani. D'après ces physiologistes il y aurait au contraire diminution de l'écoulement, l'augmentation de la pression artérielle entravant l'écoulement par la veine porte (Cavazzani). Les obstacles apportés au cours de la bile gênent la circulation sanguine, au point de déterminer parfois de l'ascite et de l'hypertrophie de la rate (Maragliano).

La circulation sanguine peut encore être modifiée par les variations de calibre des vaisseaux. Plusieurs observateurs, opérant sur des animaux vivants, ont remarqué que la veine porte est contractile ; Kölliker, Virchow ont vérifié le fait sur des cadavres de suppliciés. Les contractions du tronc porte doivent favoriser le cours du sang. L'influence des changements qui peuvent survenir dans le calibre des capillaires n'est pas moins considérable. Il résulte des expériences de Héger qu'un courant de sérum qui, sous une pression constante, traverse un foie préparé pour la circulation artificielle, ne s'écoule pas d'une façon uniforme ; on observe une série d'oscillations, qui sont surtout marquées dans la première heure, et diminuent ensuite; quand l'organe est mort, l'écoulement se fait d'une façon continue, comme à travers un tube inerte. L'adjonction d'un alcaloïde au sérum modifie notablement la vitesse du courant sanguin. Ces variations doivent évidemment reconnaître pour cause des changements dans le calibre des capillaires. Si l'on veut bien se rappeler que les quantités écoulées dans un même temps et sous une même pression, sont proportionnelles à la quatrième puissance des diamètres, on comprendra que le moindre changement dans le calibre des petits vaisseaux devra se traduire par des modifications considérables dans la vitesse de l'écoulement.

En injectant 2 milligrammes de nicotine dans la veine porte d'un chien, François Franck et Hallion ont observé une diminution de volume de la

glande, provoquant une augmentation de la pression dans le système porte et une élévation de la pression artérielle, caractérisée par d'énormes oscillations systo-diastoliques. Cette dernière manifestation est d'ordre réflexe et disparaît après énervation du foie.

La contraction des capillaires hépatiques, que provoquent diverses substances toxiques, a pour conséquence de prolonger le contact des poisons avec les cellules du foie, et de le rendre plus intime. Elle favorise ainsi la pénétration dans les cellules hépatiques.

Pendant la période digestive, le système veineux abdominal est gorgé de sang, ce qui augmente la pression constante du système porte. L'inanition a un effet diamétralement opposé. Il doit se produire, dans ces diverses conditions, des modifications dans la rapidité du courant sanguin qui traverse le foie ; mais, nous n'avons trouvé sur ce sujet aucune expérience démonstrative.

Les travaux très intéressants de Glenard, Sicaud, Sérégé (1) tendent à faire admettre une certaine indépendance circulatoire entre les deux lobes du foie. Deux courants sanguins arriveraient dans le tronc porte et couleraient côte à côte sans se mélanger. Le sang des veines splénique et petite mésaraïque, provenant de la rate et de la partie terminale du gros intestin, se rendrait au lobe gauche du foie ; le sang de la grande mésaraïque, provenant de l'intestin grêle et de la partie supérieure du gros intestin, servirait à irriguer le lobe droit. Il y aurait ainsi deux départements dont la démarcation est assez exactement représentée par une ligne allant de l'incisure biliaire à l'embouchure des veines sus-hépatiques.

Cette dualité circulatoire se superpose à l'origine embryologique du foie, qui peut être considéré comme formé de plusieurs lobes dont chacun se développe par réticulation secondaire d'un vaisseau embryonnaire.

Les relations entre les différentes parties du foie et les diverses branches des systèmes porte et sus-hépatique, se trouvent résumées dans le tableau suivant :

Sinus de clivage	Région du foie	Système porte	S. Sus-hépatique
Veine omphalo-mésent. droite.	Lobe lat. dr. sup. Lobe lat. dr. inf.	Br. arquée . . Br. descend . .	V. sus-hép. droite.
V. ombilicale droite	Lobe moyen droit	Br. ascend. Br. cystique . .	V. sus-hép. accessoires.
V. ombilicale gauche	Lobe moyen g. .	Bouquet vasculaire droit. .	V. sus-hép. médiane.
V. omphalo-mésent. gauche.	Lobe lat. g. sup. Lobe lat. g. inf.	Bouquet vasc. g. Br. angulaire .	V. sus-hép. gauche.
Canal d'Aranzi . .	Lobe de Spiegel.	Br. de Spiegel .	Groupe ventral.

Quelques expériences semblent démontrer la réalité de la conception nouvelle. Ainsi la compression de la veine sus-hépatique gauche entraîne la con-

(1) Sérégé, Contribution à l'étude de la circulation du sang porte dans le foie. *Journal de médecine de Bordeaux*, 1901, p. 271-275 ; 291-295 ; 312-314.

gestion du lobe gauche, de l'estomac, de la rate et de la partie inférieure du gros intestin. La compression de la veine sus-hépatique droite a pour résultat la congestion du lobe droit, de la deuxième portion de l'intestin grêle et du commencement du gros intestin.

L'indépendance des deux lobes est encore mise en évidence par des recherches sur la vitesse de la circulation sanguine. Le ferrocyanure de potassium met 45 secondes à traverser le lobe droit et 95 à traverser le lobe gauche.

Quelques faits pathologiques viennent confirmer ces données expérimentales en établissant que les troubles gastriques retentissent de préférence sur le lobe gauche; les troubles du duodénum et du jéjunum sur le lobe médian et ceux de la partie inférieure de l'iléon et de la partie supérieure du gros intestin sur le lobe droit.

Les analyses chimiques de Sérégé montrent les différences fonctionnelles des deux lobes au cours de la digestion. Voici les chiffres qu'a donnés le dosage de l'urée et du glycogène :

	Urée		Glycogène	
	Lobe gauche	Lobe droit	Lobe gauche	Lobe droit
A jeun.	48	48	1,90	1,57
2 h. après repas. .	65	48	1,17	0,93
4 h. après repas. .	64	70	3,45	3,86
6 h. après repas. .	68	81	3,83	4,35
8 h. après repas. .	50	50	1,61	1,15

A ces différences chimiques Sérégé superpose des différences biologiques, il détermine sur des lapins la toxicité des extraits obtenus en faisant macérer du foie de chien dans trois parties d'eau salée. Si le chien est à jeun, l'extrait du lobe gauche amène de la somnolence et un abaissement de la température, tandis que l'extrait du lobe droit provoque une forte hyperthermie, après une phase passagère d'hypothermie. Quand l'animal est en digestion, c'est l'extrait du lobe droit qui détermine les convulsions les plus violentes.

Les critiques, formulées par Gilbert et Villaret, commandent une certaine réserve. Cependant la question posée par les expériences que nous avons rapportées est trop intéressante pour ne pas mériter de fixer l'attention.

VEINES SUS-HÉPATIQUES

Les veines sus-hépatiques ne sont pas de simples canaux ramenant à la veine cave inférieure le sang qui a traversé le foie. Elles jouent, au moins chez les carnassiers, un rôle actif; elles règlent par leurs contractions l'intensité du débit sanguin.

Les travaux successifs de Arey et Simonds et de Jaffé nous ont fait connaître l'existence, chez le chien et le chat, de couches musculaires épaisses, formant de volumineux anneaux dans la paroi des veines hépatiques. Ce sont de véritables barrages qui peuvent s'opposer au passage du sang et dont la fermeture est suivie d'une congestion hépatique très marquée.

Les injections intra-veineuses de sang, de sérum, d'eau salée isotonique provoquent un spasme sus-hépatique : le liquide introduit en excès s'accumule dans le foie et le distend, lui donnant souvent un volume énorme.

La barrière musculaire sus-hépatique fait défaut chez les herbivores. Cette différence anatomique expliquerait les manifestations différentes des chocs. Le choc peptonique, par exemple, entraîne chez le chien et le chat, un spasme des veines sus-hépatiques ; chez le cobaye un spasme des muscles bronchiques.

La même explication rend compte des effets différents que produisent les injections d'histamine chez les carnassiers et les herbivores. Chez les premiers, chiens et chats, le spasme des veines sus-hépatiques amène une congestion intense du foie et secondairement, un abaissement de la pression artérielle. Injectée aux mêmes animaux, l'adrénaline relâche les veines hépatiques et fait contracter les veines portales, d'où diminution de volume du foie, abaissement de la pression osmotique et reflux de la lymphe vers le sang (Pick), Chez le lapin, au contraire, le foie augmente considérablement de volume ; ce fait paradoxal découvert par Neubauer, s'explique par l'absence du système de barrage : il en résulte une dilatation du système veineux sus-hépatique, rempli par le sang que chasse la contraction des vaisseaux abdominaux.

Le barrage sus-hépatique est innervé par le sympathique et le pneumogastrique.

VASO-MOTEURS

L'étude des *vaso-moteurs* du foie est loin d'être achevée. Les *fibres vaso-constrictives* quittent la moelle par les sixième et septième paires dorsales, suivent les nerfs splanchniques et, après avoir traversé les ganglions cœliaques, se rendent au foie en cheminant le long du canal cholédoque, de l'artère hépatique et de la veine porte. Le recherches de Burton Opitz ont établi que l'excitation du plexus hépatique amène la vaso-constriction dans le territoire de l'artère hépatique : foie, pylore, extrémité droite de l'estomac, pancréas et duodénum. L'excitation du splanchnique augmente le débit du sang par l'artère hépatique, sans doute parce que les vaisseaux du système porte, vides de sang, ne font plus obstacle au remplissage des artères et cela précisément au moment où la pression artérielle s'élève sous l'influence de la vaso-constriction abdominale.

On a observé la constriction des vaisseaux hépatiques en faradisant le nerf vertébral, les ganglions cervicaux, du moins le ganglion cervical inférieur, l'anse de Vieussens, le premier ganglion thoracique. Il s'agirait, d'après F. Franck et Hallion, d'actions réflexes qui cessent de se produire quand on a sectionné les rameaux communicants des nerfs dorsaux.

Les excitations des nerfs de la sensibilité générale provoquent toujours de la vaso-constriction réflexe : celles des nerfs sensibles viscéraux amènent le plus souvent de la vaso-dilatation et, en même temps, une vaso-constriction de la périphérie cutanée.

Les nerfs vaso-dilatateurs, partis du bulbe, semblent suivre la moelle cervicale et les trois premières paires dorsales, pour descendre ensuite par le sympathique et passer dans les nerfs splanchniques. Ceux-ci contiennent les deux ordres de filets : mais les vaso-constricteurs prédominent. Aussi l'extirpation du plexus solaire ou la section des ganglions semi-lunaires est-elle suivie d'une congestion intense.

Par le développement considérable de son réseau capillaire, par la facilité de sa distension et sa rétractilité, le foie peut être considéré comme un vaste réservoir dans lequel le sang s'accumule : réservoir annexé au cœur, d'après quelques savants, empêchant une arrivée trop brusque de sang dans l'oreillette droite, quand s'accélère ou augmente le flot sanguin de la veine porte; réservoir servant aussi à l'accumulation de grandes quantités de sang, quand le cœur droit, au cours des états pathologiques, faiblit et se laisse distendre. Le foie s'imbibe, suivant la comparaison classique, comme une vaste éponge. Le rôle du foie dans la régulation de l'hydrémie organique ressort nettement des expériences de Lamson et Rocca. Si l'on injecte de l'eau salée dans les veines d'un animal, l'hydrémie est passagère ; elle ne dure guère plus de 40 minutes, tandis que sur un chien porteur d'une fistule porto-cave, elle persiste pendant plus de 2 heures. Azoulay et Jacquelin ont constaté que le foie normal de l'homme peut absorber 1.400 gr. d'eau ; le foie cirrhotique n'en retient presque pas.

D'après N. Landau et L. von Pop, le foie ne remplirait pas seulement un rôle mécanique. Il interviendrait pour maintenir au niveau voulu la concentration et les propriétés physico-chimiques du sang. Pick et Wagner se demandent s'il ne dirige pas la régulation hydrique en agissant sur le pouvoir d'imbibition que possèdent les colloïdes des tissus et du sang, pouvoir d'imbibition qui dépend en partie de l'équilibre acide-base que le foie contribue à maintenir (Roger Glénard). Le rôle mécanique du foie est complété par l'intervention d'un organe annexé au foie, la rate, qui se laisse distendre dans les mêmes conditions. Après une alimentation copieuse, après l'ingestion d'une grande quantité de liquide, le système porte se remplit de sang et le foie se congestionne. Une certaine gêne de la région hépatique, voire même une certaine douleur, surtout marquée pendant la marche, traduisent assez souvent cette congestion prandiale.

Les oscillations rythmiques de la rate contribuent puissamment à assurer et à régler la circulation intra-hépatique ; quand la pression s'élève, les contractions de l'organe deviennent plus énergiques et favorisent le cheminement du sang dans la veine porte.

ŒDÈMES ET ASCITE

Un grand nombre d'affections hépatiques, en gênant la circulation du sang, entraînent des troubles morbides, en tête desquels on a coutume de placer l'*ascite*.

L'épanchement péritonéal est formé par un liquide citrin, dont la constitution chimique, d'ailleurs très variable, s'éloigne considérablement de la

constitution du plasma. Voici, par exemple, les résultats de trois analyses rapportées par Hoppe Seyler ;

	Ascite (Cirrhose du foie)			Plasma sanguin
	1re ponct.	2e ponct.	autopsie	
Eau	984,50	982,35	983,33	902
Matières solides	15,50	17,74	16,67	92
Matières protéiques	6,17	7,73	6,11	78,84
Fibrine	—	—	—	4,05
Graisses et matières extractives	1,25	1,84	2,25	5,66
Sels	8,46	8,13	8,24	8,55

On voit que la proportion des sels est analogue à celle du sang. C'est que les substances minérales passent dans la sérosité péritonéale par une simple dialyse, tandis que les albumines y sont déversées par une véritable sécrétion. Aussi leur quantité varie-t-elle considérablement suivant les causes de l'ascite. Elle varie même, dans des proportions notables, chez des malades atteints d'affections en apparence analogues. Voici, en effet, les chiffres que nous relevons dans un travail de Bernheim :

	Minimum	Maximum	Moyennes
Cirrhose hépatique	5,6	34,5	10 à 21
Néphrite	10,10	16,11	5 à 10
Péritonite tuberculeuse	18,72	55,8	30 à 38
Cancer du péritoine	27	54,2	35 à 49

En dehors des albumines et des graisses, le liquide ascitique renferme de l'urée, dont la proportion peut s'élever à 4 p. 1.000 dans les néphrites ; de l'acide urique ; de l'allantoïne, surtout abondante dans les cirrhoses ; de la xanthine, de la créatine, de la cholestérine et du sucre. On y trouve des ferments amylolytique et protéolytique et, d'après Hamburger, de la lipase.

Le liquide de l'ascite ne se coagule pas spontanément. Cependant il contient tous les éléments nécessaires à la coagulation. C'est ce que montre une intéressante expérience de Lisbonne. Si, dans 30 ou 40 cmc. de liquide ascitique, on verse de 2 à 5 cmc. de chloroforme, si on agite et si on ajoute du chloroforme à 3 ou 4 reprises, on voit à un moment de larges filaments de fibrine apparaître brusquement : il se forme ainsi une masse tremblotante qui se rétracte plus tard.

Aux différences chimiques que nous avons indiquées entre l'épanchement péritonéal et le sérum sanguin, se superposent des différences biologiques.

Si l'on injecte à des lapins, par la voie intra-veineuse, du sérum sanguin, il suffit d'introduire par kilogramme de leur poids 15 à 20 cmc. pour amener la mort. Une quantité deux fois plus élevée de liquide ascitique ne pro-

duit aucun trouble. Au contraire le liquide des ascites cancéreuses est toxique aux doses de 10 à 20 cmc.

On attribue généralement le développement de l'ascite à la gêne de la circulation dans la veine porte. Mais la ligature lente de ce vaisseau chez le chien ne provoque pas d'épanchement dans le péritoine. La théorie mécanique semble donc en défaut.

Elle est également incapable de rendre compte de tous les faits cliniques. De nombreuses observations établissent, en effet, qu'au cours des maladies les plus diverses, des ictères comme des cholélithiases, se produit une rétention d'eau. C'est ce qu'on démontre facilement en étudiant sur ces malades l'hydrémie provoquée par des injections intra-veineuses d'eau salée (Landau et von Pap) et mieux encore en utilisant l'épreuve du novasurol. On apprécie ainsi la hauteur du niveau d'eau de l'organisme par l'abaissement de poids qui se produit en 24 heures. Si on injecte 2 cmc. d'une solution de novasurol à 10 p. 100, la perte de poids, due à l'élimination d'eau, est chez les sujets normaux et chez les malades dont le foie est indemne, de 500 à 600 cmc., chez les sujets dont le foie est touché, de 1.000 à 3.500. Il y a donc accumulation d'eau au cours des affections hépatiques. L'excès de liquide est souvent rejeté sous forme de crise au moment de la guérison. C'est ce qui s'observe fréquemment dans l'ictère catarrhal.

Ces faits conduisent à admettre que le foie joue un rôle considérable dans la régulation hydrique. Son action semble sous la dépendance du mésencéphale et s'exerce en collaboration avec la thyroïde et l'hypophyse. La régulation hydrique est complétée par les systèmes réticulo-endothélial et conjonctif dont le fonctionnement est conditionné par le foie.

La rétention hydrique sous l'influence des affections hépatiques, alors même que la circulation portale n'est nullement troublée, est mise en évidence par quelques recherches expérimentales. Magnus a observé une rétention hydrique chez les chiens soumis à l'empoisonnement phosphoré. On peut facilement vérifier le fait sur la grenouille, qui s'infiltre d'eau quand le foie est altéré par le phosphore ou quand il a été extirpé. D'un autre côté les produits autolytiques du foie, dont la production est considérablement augmentée au cours des affections hépatiques, ont également la propriété de favoriser le rétention hydrique en diminuant l'excrétion rénale.

La rétention hydrique aboutit à la production d'œdèmes et d'ascite.

Les œdèmes ne peuvent être attribués à une cause mécanique, c'est-à-dire à la compression de la veine cave par l'épanchement péritonéal, puisqu'ils précèdent souvent le développement de l'ascite et que, dans certains cas, ils se développent aux membres supérieurs ou à la face. Ces localisations sont dues aux altérations des capillaires, que l'examen histologique a mises en évidence et que démontraient déjà la facilité et la fréquence de leur rupture au cours des affections hépatiques.

La gêne de la circulation portale n'est pas la cause de l'ascite; elle intervient seulement pour favoriser la localisation intra-péritonéale. Le phéno-

mène primordial est la rétention aqueuse, qui est sous la dépendance d'une altération des cellules hépatiques (1).

Tous ces faits nous permettent de conclure qu'il y a lieu d'attribuer au foie un rôle important dans le métabolisme hydrique; il assure les échanges aqueux et contribue à régler l'état colloïdal des tissus et du sang.

CONSÉQUENCES DES TROUBLES DE LA CIRCULATION PORTE

Les troubles de la circulation porte ont pour conséquence le développement d'une *circulation collatérale*. Les anastomoses entre le système de la veine porte et le système des veines caves supérieure et inférieure sont très nombreuses. Elles sont établies par des vaisseaux d'un faible calibre qui se dilatent progressivement, pouvant par places devenir variqueux. Ainsi se développe une active circulation collatérale qu'on apprécie déjà en examinant la peau de l'abdomen, sous laquelle se dessine un réseau veineux souvent fort apparent, surtout marqué dans la région ombilicale où s'établit une communication entre les deux systèmes caves. La circulation collatérale explique le développement des hémorroïdes et des varices œsophagiennes, la dilatation des anastomoses de Retzius et des veines capsulaires.

Tandis que les veines, en se développant, empêchent la stase dans le système porte, l'artère hépatique sert à rétablir la circulation. Elle peut se dilater au point d'atteindre 14 et 15 mm. de diamètre.

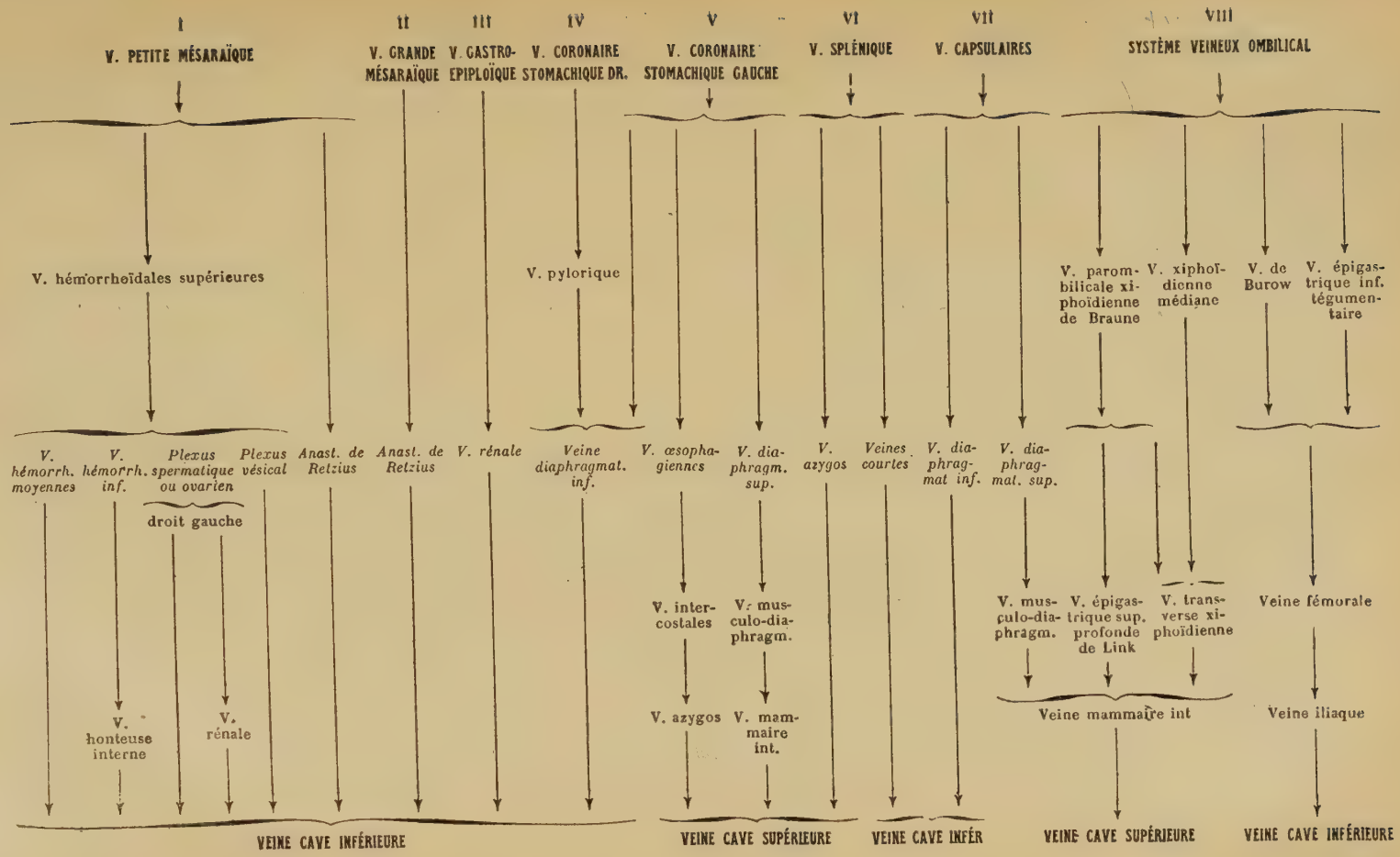
Malgré toutes ces compensations, des troubles nombreux persistent qui constituent le syndrome de l'*hypertension portale* (Gilbert), caractérisé par l'ascite, le développement de la circulation collatérale, l'abaissement de la pression artérielle, l'oligurie et l'opsiurie, c'est-à-dire le retard de l'élimination de l'urine après ingestion d'eau; l'opsiurie s'observe d'ailleurs dans les affections hépatiques, ne s'accompagnant pas de stase portale, dans les ictères, par exemple (Adler).

Circulations collatérales. — L'hypertrophie de la rate, si fréquente dans la cirrhose atrophique, est généralement attribuée à la difficulté de la circulation intra-hépatique. On peut cependant faire quelques objections à cette théorie.

Quand on pratique la ligature du canal cholédoque chez un animal, la rate s'hypertrophie. Il y aurait donc un retentissement fonctionnel du foie sur la rate et, réciproquement, il semble que certaines altérations spléniques puissent causer des lésions du foie.

Généralisant ce résultat, Popoff émit l'hypothèse que nombre de cirrhoses hépatiques sont consécutives à une altération primitive de la rate, conception qui contient une grande part de vérité. Quelques recherches de Le Play et Ameuille mettent en évidence le retentissement des lésions spléniques sur le

(1) On trouvera un bon exposé de la question avec la bibliographie, dans le mémoire de R. Cahn, État actuel de nos connaissances sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau en physiologie et en pathologie. *Thèse de Strasbourg*, 1926.


I
V. PETITE MÉSARAÏQUE
II
V. GRANDE MÉSARAÏQUE
III
V. GASTRO-EPIPLOÏQUE
IV
V. CORONAIRE STOMACHIQUE DR.
V
V. CORONAIRE STOMACHIQUE GAUCHE
VI
V. SPLÉNIQUE
VII
V. CAPSULAIRES
VIII
SYSTÈME VEINEUX OMBILICAL
V. hémorrheïdales supérieures
V. pylorique
V. parom-bilicale xi-phoïdienne de Braune
V. xiphoï-dienne médiane
V. de Burow
V. épigas-trique inf. tégumen-taire
V. hémorrh. moyennes
V. hémorrh. inf.
Plexus spermatique ou ovarien
Plexus vésical
Anast. de Retzius
Anast. de Retzius
V. rénale
Veine diaphragmat. inf.
V. œsopha-giennes
V. dia-phragm. sup.
V. azygos
Veines courtes
V. dia-phragmat inf.
V. dia-phragmat. sup.
droit gauche
V. inter-costales
V. mus-culo-dia-phragm.
V. mus-culo-dia-phragm.
V. épigas-trique sup. profonde de Link
V. trans-verse xi-phoïdienne
Veine fémorale
V. honteuse interne
V. rénale
V. azygos
V. mam-maire int.
Veine mammaire int
Veine iliaque
VEINE CAVE INFÉRIEURE
VEINE CAVE SUPÉRIEURE
VEINE CAVE INFÉR
VEINE CAVE SUPÉRIEURE
VEINE CAVE INFÉRIEURE

foie. Dans une première série d'expériences, on lie le pédicule de la rate. L'organe, nécrosé au bout de 45 heures, est transformé, au bout d'une vingtaine de jours, en une masse grisâtre, diffluente ; l'épiploon est gorgé de sang ; le foie, déjà altéré vers le huitième jour, est atteint vers le vingtième des lésions suivantes : congestion, périhépatite, suffusions hémorragiques ; accumulation de lymphocytes qui se réunissent en nodules dans les espaces portes.

Si l'on résèque l'épiploon, après avoir lié le pédicule de la rate, les animaux maigrissent et succombent du vingt-cinquième au trente-cinquième jour. L'autopsie révèle une cirrhose du foie.

Les résultats de ces recherches sont complétés par des expériences consistant à injecter des extraits de rate : on observe à la longue de la congestion et de l'hypertrophie de cet organe et une cirrhose secondaire du foie.

On peut conclure de ces faits que les produits autolytiques de la rate suscitent des proliférations hépatiques aboutissant à des cirrhoses et que le grand épiploon joue un rôle protecteur qui semble fort important.

Anastomoses du système porte. — Pour qu'on puisse se rendre compte de l'importance et de la multiplicité des anastomoses qui relient le système porte aux deux veines caves, nous avons dressé un tableau (p. 29) qui donnera une idée des principales voies de dérivation. On a souvent attribué à ces connections vasculaires nombre d'accidents observés au cours des cirrhoses, l'ascite, les hémorroïdes et les varices œsophagiennes, la congestion de la base du poumon droit et les épanchements pleuraux, les troubles urinaires comme l'opsiurie et les hématuries (1).

LIGATURE DE LA VEINE PORTE

Lorsque le tronc de la veine porte est oblitéré, des circulations collatérales peuvent s'établir qui empêchent la stase consécutive à l'arrêt du sang dans les gros vaisseaux abdominaux. Chez les Batraciens et les Oiseaux de larges communications permettent au sang de la veine porte de passer facilement dans la circulation générale.

Chez la grenouille le système porte hépatique est largement anastomosé avec le système porte rénal et avec la veine abdominale. Les veines des membres postérieurs (fig. 2,1), parvenues dans l'abdomen, se divisent chacune en deux troncs : l'un (3) va s'anastomoser avec son congénère pour former la veine abdominale (4) ; l'autre (2,2) se rend au rein qu'il aborde par sa face externe : là il rencontre des branches venant des oviductes et d'une grande veine dorso-lombaire. Après s'être ramifiées dans cet organe, les veines de ce système porte émergent par la face interne du rein et vont en s'unissant

(1) Pour tout ce qui se rapporte à la circulation du sang dans le foie et aux anastomoses du système porte, on pourra consulter l'important travail de VILLARET : Les troubles du débit urinaire dans les affections hépatiques. *Thèse de Paris*, 1906.

constituer la veine cave ventrale (6). Cette dernière passe au-dessus du foie et se termine dans l'oreillette droite. Quant à la veine abdominale (4), elle monte sur la ligne médiale (dans le schéma, elle est rejetée de côté) et, après s'être unie à la veine porte (5), se partage en trois branches : deux (7,7) se rendent à la glande; une troisième, très grêle, gagne directement l'oreillette

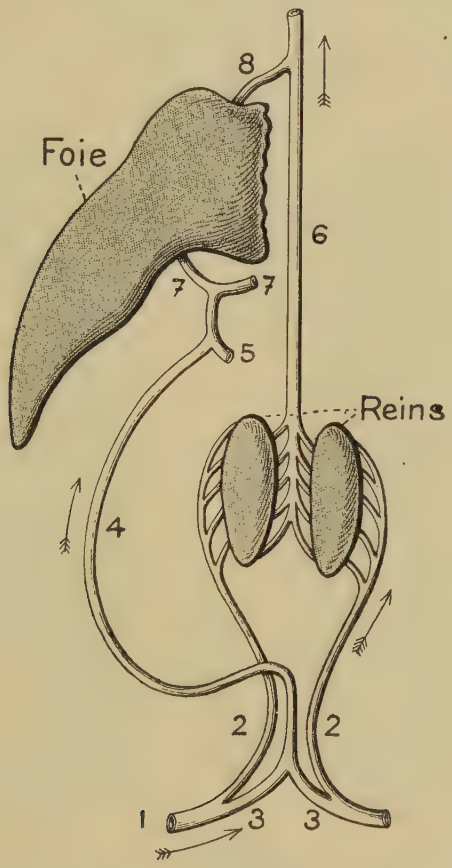


Fig. 2. — Circulation veineuse abdominale chez la grenouille (fig. schématique).

1, Veine des membres postérieurs se divisant en une branche anastomotique (3,3) et une branche (2,2) se rendant au rein; — 4, Veine abdominale ; — 5, V. porte ; — 7,7, Divisions de la veine porte ; — 6, V. cave ventrale ; — 8, V. sus-hépatique.

droite. Les veines efférentes du foie (8) se réunissent vers le milieu du bord postérieur de la glande et débouchent dans la veine cave ventrale.

Cette disposition nous montre que les veines afférentes du rein et du foie proviennent d'une même source : que, si une des veines est oblitérée, le sang peut passer en quantité anormale par le débouché resté libre. L'extirpation du foie n'entraîne pas de troubles circulatoires marqués. Aussi les animaux ne succombent-ils pas immédiatement.

Chez les Oiseaux la communication entre les deux systèmes est assurée par les anastomoses entre la veine mésentérique inférieure et l'arcade que

les veines hypogastriques constituent au-devant du coccyx et surtout par l'anastomose intra-rénale dite anastomose de Jacobson. La veine porte reçoit de chaque côté une grosse veine sortant du rein et communiquant à plein canal avec les veines rénales qui par leur union vont former la veine cave inférieure. Cette disposition permet au sang provenant de l'intestin de

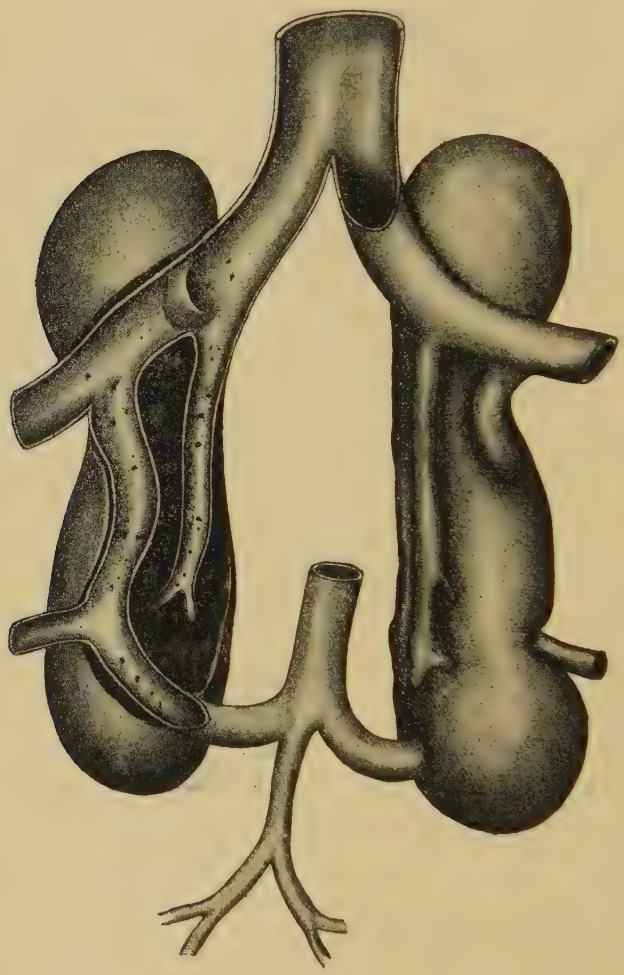


Fig. 3. —Anastomose porto-cave chez l'Oiseau (figure demi-schématique). A gauche la veine anastomotique a été disséquée et ouverte.

passer facilement dans la veine cave. Dans les conditions normales, la réciproque ne semble pas exacte. Les injections poussées dans la veine cave ne pénètrent pas dans la veine porte; celles poussées par la veine porte passent facilement dans la veine cave et arrivent directement au cœur (1).

(1) Cl. Bernard, *Leçons de Physiologie exp. appliquée à la médecine*, t. II, p. 313. Paris, 1856. — *Liquides de l'organisme*, t. II, p. 469. Paris, 1859.

La ligature brusque de la veine porte chez les Mammifères provoque des accidents rapidement mortels.

Les chiens succombent en 1 ou 2 heures, les lapins en 25 ou 30 minutes. Quelle que soit l'espèce animale, les symptômes sont analogues : affaiblissement progressif, parésie des membres postérieurs, abaissement de la pression sanguine, diminution de la respiration, assoupissement et mort. Presque jamais on n'observe de convulsions chez le chien ; le lapin en a quelquefois, peu d'instants avant la terminaison fatale.

A quoi devons-nous attribuer cette symptomatologie assez spéciale, et cette mort si rapide ? Cl. Bernard supposa d'abord qu'il faut faire intervenir d'autres causes que la congestion sanguine de l'intestin; ce fut pourtant cette interprétation qu'il accepta plus tard ; il admit que le cerveau et les autres organes deviennent exsangues et que l'animal meurt d'anémie.

Castaigne et Binder (1) acceptent la même explication. D'après ces savants, quand la ligature de la veine porte a été complète, c'est-à-dire quand on ne laisse pas persister quelque canal de dérivation, la survie ne dépasse pas 1 heure. Si on injecte à l'animal du sérum artificiel ou du sang défibriné, elle atteint 2 heures ou 2 h. 20.

Cependant quelques objections peuvent être faites. Picard essaya de vérifier la valeur de la conception mécanique en étudiant les variations de la pression artérielle ; mais il n'osa rien conclure de ses expériences et fit très justement remarquer que les symptômes qu'on observe après la ligature brusque de la veine porte, diffèrent de ceux qu'amènent les hémorragies. Dès 1873, Ludwig et Thiry avaient constaté qu'après ligature de la veine porte la pression artérielle s'abaissait ; mais Tappeiner a démontré que dans ces conditions 16,2 p. 100 de la masse sanguine, représentant 2,38 p. 100 du poids du corps, s'emmagasinent dans l'intestin, alors que par des saignées on peut enlever une quantité de sang représentant 3 p. 100 du poids du corps, sans que la tension artérielle descende à un niveau incompatible avec la vie.

La congestion intestinale ne semble donc pas suffisante à expliquer la mort ; ce qui le prouve, c'est que la ligature des artères mésentériques ne permet qu'une survie de quelques heures.

Schiff avait invoqué une intoxication de l'organisme par les poisons que le foie aurait dû retenir; mais puisque le sang stagne dans le système porte, l'intoxication n'a guère chance de se produire.

Peut-être une influence nerveuse intervient-elle au début de l'expérience. Burdenk, pendant une opération faite sur l'homme anesthésié, comprima la veine porte et constata presque aussitôt des troubles nerveux, qu'il attribua à une action réflexe partant des organes congestionnés.

Il semble, en dernière analyse, que le mécanisme de la mort soit fort complexe et relève de plusieurs facteurs différents. Il faut certainement faire intervenir l'accumulation du sang dans le système porte; l'influence des réflexes partant des viscères congestionnés ; la suppression fonctionnelle

(1) J. Castaigne et X. Binder, Études expérimentales sur les causes de la mort après ligature brusque de la veine porte. *Archives de méd. exp.*, 1899, XI, 751-786.

d'organes dont l'importance est capitale, le foie, la rate, le tube gastro-intestinal, suppression fonctionnelle retentissant à son tour sur le rein. C'est, en somme, le fonctionnement de tous les viscères abdominaux qui se trouve brusquement suspendu.

Ligature lente de la veine porte. — Si la ligature de la veine porte entraîne rapidement la mort, l'oblitération lente, en permettant le développement des circulations collatérales, est fort bien supportée.

Suivant le procédé d'Oré et de Cl. Bernard (1), on passe autour de la veine porte d'un chien un fil qu'on noue de manière à former un anneau qui comprime légèrement le vaisseau ; on laisse pendre au dehors les deux bouts du fil et, tous les jours, on exerce sur eux une légère traction. On arrive ainsi à provoquer une phlébite adhésive. Peu à peu le vaisseau s'oblitère et le fil pénètre dans son intérieur. Un jour en tirant sur les bouts qui pendent au dehors, on a la sensation de vaincre une petite résistance et on amène l'anneau qui enserrait la veine. Celle-ci est sectionnée, mais pendant que se faisait l'oblitération, des circulations collatérales se sont établies et une suppléance partielle de la veine porte s'est faite par l'artère hépatique.

Ces expériences, que nous avons répétées à plusieurs reprises et dont nous avons constaté la parfaite exactitude, peuvent être invoquées contre les théories mécaniques trop exclusives de l'hypertension portale. On répond que les circulations collatérales s'établissent plus facilement chez le chien que chez l'homme. Cependant, malgré la facilité des dérivations, le chien est atteint d'ascite au cours des affections hépatiques, ce qui prouve bien que la théorie mécanique ne saurait tout expliquer.

On possède d'ailleurs deux observations qui démontrent que chez l'homme l'évolution ne diffère pas de ce qui se passe chez le chien. Dans ces deux faits rapportés, l'un par Brewer, l'autre par Burdenk, on fut conduit, au cours d'une opération abdominale, à lier la veine porte ; des tumeurs avaient comprimé depuis longtemps le vaisseau ; les anastomoses porto-caves s'étaient développées et les deux malades supportèrent cette grave opération.

Les recherches entreprises par A. Perroncito plaident dans le même sens. On pratique chez des chiens l'abouchement de la veine porte dans la veine cave. Quand les animaux sont remis, on lie l'artère hépatique et le canal cholédoque : la survie est de 44 à 72 heures. A l'autopsie on trouve un épanchement péritonéal qui dans un cas atteignait 1.200 cmc. La veine porte était restée perméable et la pression devait y être inférieure à la normale. La production de l'ascite ne peut être attribuée qu'à la dégénérescence massive des cellules hépatiques. Ce résultat cadre parfaitement avec les recherches que nous avons faites sur les propriétés des produits autolytiques du foie. Ceux-ci exercent sur diverses glandes une action très marquée. Ils stimulent les sécrétions salivaire et intestinale ; par contre ils diminuent la sécrétion du rein. Il se fait une rétention de liquide dont l'excès se dépose dans le tissu

(1) Cl. Bernard, *Liquides de l'organisme*, t. II, *h.* 197. Paris, 1859.

conjonctif sous-cutané et dans la séreuse abdominale. On comprend ainsi la fréquence des œdèmes et de l'ascite. L'obstacle à la circulation dans la veine porte explique simplement la localisation prédominante dans le péritoine.

Fistule porto-cave. — Au lieu de pratiquer la ligature lente de la veine porte, on peut détourner le sang qui se rend au foie, en établissant une anastomose porto-cave. L'opération fut conçue par Eck, chirurgien russe, qui espérait arriver par ce procédé à guérir l'ascite des cirrhotiques. Il pratiqua quelques opérations sur des chiens, mais ceux-ci succombèrent rapidement, du 2e au 6e jour. Un seul chien survécut 2 mois et demi ; mais à cette époque, il s'enfuit du laboratoire, de sorte qu'on ne put vérifier par l'autopsie les résultats de l'expérience. Après quelques tentatives de Stolnikow, la question a été reprise par Hahn, Nencki, Massen et Pawlow (1). C'est à la suite de l'admirable travail de ces savants que la fistule d'Eck est devenue une opération classique dans les laboratoires de physiologie.

On abouche généralement les deux troncs veineux par une suture latéro-latérale en pratiquant une incision linéaire dans chacun d'eux et en liant ensuite la veine porte. Le procédé a plusieurs inconvénients ; il est, en effet, difficile de déterminer exactement les dimensions de l'orifice anastomotique et la forme linéaire de l'ouverture en favorise le rétrécissement ultérieur. Mieux vaut, suivant le conseil de Transini, pratiquer l'anastomose termino-latérale : après y avoir arrêté momentanément le cours du sang, on fait une ouverture dans la veine cave et on y fixe le tronc de la veine porte préalablement sectionné.

Au lieu de lier la veine porte on peut lier la veine cave : c'est ce qu'on appelle la fistule d'Eck renversée. Dans ce cas tout le sang du train postérieur traverse le foie. On a supposé que cette augmentation de la circulation hépatique exalte les diverses fonctions de la glande. Mais cette conclusion semble erronée : beaucoup de recherches physiologiques démontrent que les relations entre l'activité d'un organe et l'intensité de l'irrigation sont bien plus complexes. On peut d'autant moins parler d'une exaltation fonctionnelle que le sang qui arrive en excès est du sang veineux.

Faites dans de bonnes conditions, avec une asepsie minutieuse, ces opérations permettent de longues survies. Elles entraînent certains troubles fonctionnels que nous décrirons en traitant des diverses fonctions du foie. Ce sont des troubles d'insuffisance hépatique, qui diminuent et disparaissent, quand se produit une circulation collatérale assez active pour que le foie recouvre un fonctionnement normal. C'est ce qui a lieu surtout quand la fistule est étroite et ne permet pas au sang de passer facilement du système porte dans le système cave.

Il faut bien remarquer que la fistule d'Eck n'équivaut pas du tout à la suppression fonctionnelle du foie. Des suppléances circulatoires s'établisent et l'artère hépatique se développe. Le trouble consiste essentiellement en une

(1) M. Hahn, V. Massen, M. Nencki et J. Pawlow, La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte et ses conséquences pour l'organisme. *Archives des Sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, 1892, 1, 401-494.

dérivation du sang provenant de l'intestin, de telle sorte que les substances qui ont été absorbées dans le tube digestif arrivent dans la circulation générale, sans avoir traversé le filtre hépatique; si elles possèdent une certaine toxicité, elles provoquent des troubles ; sinon elles reviennent secondairement au foie et y subissent les mêmes modifications qu'à l'état normal.

LE SANG PORTE ET LE SANG SUS-HÉPATIQUE

Le sang qui sort du foie diffère par plusieurs caractères de celui qui y entre. Comme l'a montré Cl. Bernard (2), le sang des veines sus-hépatiques est de 0°,2 à 0°,4 plus chaud que le sang de la veine porte ; ce qui est en rapport avec l'activité fonctionnelle de la glande qu'il vient de traverser. Dans le même ordre d'idées, on doit remarquer que le sang sus-hépatique ne renferme presque pas d'oxygène (Kempner), alors que le sang veineux général en contient encore d'assez grandes quantités.

On avait pensé aussi que l'analyse chimique pourrait montrer, entre les deux espèces de sang, des différences de nature à éclairer la physiologie du foie. Les résultats obtenus sont assez discordants ; nous croyons néanmoins qu'il est intéressant de présenter, sous forme de tableau, les chiffres consignés dans les principales analyses.

Éléments du sang	Moyennes pour 1.000 parties de sang des veines		Différence en faveur des veines sus-hépatique	Autorités
	porte	sus-hépatiques		
Eau	792	718	— 74	Lehmann
	764	766	+ 2	Flügge
	759	771	+ 12	Drosdoff
Albumine	32,8	29,55	— 3,25	Lehmann
Fibrine	5,2	0	— 5,2	»
	3,25	7	+ 3,75	David
Urée	0,85	1,4	+ 0,55	De Cyon
Matières grasses	5,04	0,84	— 4,2	Drosdoff
Lécithine	1,1	2,82	+ 1,72	»
Cholestérine	1,46	3,4	+ 1,94	»
	1,26	0,92	— 0,34	Flint
Glycose	variable	1,5	±	Poggiale
	1,19	2,3	+ 1,11	Seegen
Fer	0,615	0,623	+ 0,008	Flügge
Chlorure de potassium	0,648	0,559	— 0,089	»
Chlorure de sodium	5,4	5,3	— 0,1	»
Température	40°,5	40°,8	+ 0°,3	Cl. Bernard

Il est facile de se convaincre que les chiffres que nous avons relevés ne permettent pas de conclusions précises ; il ne pouvait en être autrement,

(1) Cl. Bernard, *Leçons sur la chaleur animale*, 1876, p. 170-196.

car, suivant la judicieuse remarque de Flügge, la circulation hépatique est trop active et, par conséquent, les modifications du sang sont trop minimes, pour qu'on puisse, dans une analyse, trouver des différences appréciables. Aussi ne peut-on accepter, sans critiques, les résultats donnés par Lehmann ou par Drosdoff. C'est ainsi que Lehmann trouve constamment une plus grande quantité de matières solides dans le sang sus-hépatique, que dans le sang porte : le fait peut s'expliquer par la soustraction, dans le foie, d'une certaine quantité d'eau devant servir à former la bile ; mais, si l'on accepte les chiffres trouvés par ce chimiste, on voit que la quantité d'eau qui disparaît en 24 heures est 50 fois supérieure à la quantité de bile sécrétée. Même remarque pour les matières grasses : Drosdoff dit que la perte dans le foie est de 4,2 pour 1.000 ; en 24 heures, le foie n'arrêterait pas moins de 612 grammes de graisse.

Nous pourrions faire des observations analogues pour la fibrine, la cholestérine, etc. Mais, nous reviendrons sur ces substances, à propos des diverses fonctions du foie.

Éléments figurés. — L'étude des éléments figurés, qui se trouvent dans le sang porte et dans le sang sus-hépatique, a conduit à des résultats non moins contradictoires.

Lehmann avait pensé que le foie devait être un lieu de production de *globules rouges :* il avait trouvé, en effet, que ces éléments étaient plus abondants dans le sang des veines hépatiques que dans le sang de la veine porte, qu'ils étaient plus petits et moins déprimés à leur partie centrale ; c'étaient, d'après lui, des éléments jeunes. Cl. Bernard objecta que la forme spéciale des globules pouvait tenir à la présence d'une grande quantité de sucre dans le sang qui sort du foie ; cette substance a, comme on sait, la propriété de ratatiner ces éléments. Quant à l'augmentation du nombre, elle s'explique par la concentration du sang qui, en passant à travers le foie, abandonne l'eau nécessaire à la sécrétion de la bile. D'ailleurs, le fait même sur lequel s'appuyait Lehmann ne semble pas exact : Pflüger n'observa pas de différence dans la richesse en hémoglobine du sang qui entre dans le foie et du sang qui en sort ; Flügge et Lesser arrivèrent aux mêmes conclusions négatives, tandis que Malassez, Hirt, Nicolaïdes constatèrent que le sang des veines hépatiques est moins riche en globules que le sang de la veine porte ; Nicolaïdes, par exemple, trouva des différences qui oscillaient entre 800.000 et 2.000.000.

Le foie ne sert donc pas à la rénovation des globules, au moins chez l'adulte ; car chez le fœtus, son rôle hématopoiétique est incontestable.

Entrevue par Reichert (1840) et par Weber, la fonction hématopoiétique du foie fœtal fut étudiée par Fahrrer et surtout par Kölliker : d'après ce savant, le foie favoriserait la multiplication des globules rouges et transformerait en cellules rouges les cellules incolores que déverse la veine ombilicale.

Neumann trouva dans le foie et dans les veines sus-hépatiques, une plus grande quantité de globules rouges nucléés que dans la veine porte. Foa et

Salvioli décrivirent dans le foie fœtal les éléments suivants : cellules rouges uni ou multinucléées; cellules nucléées sans hémoglobine ; noyaux libres ; corps protoplasmiques, ayant de 30 à 45 μ, pourvus de noyaux bourgeonnants, et rappelant les cellules géantes de la moelle osseuse.

A la suite des travaux de Ranvier sur les îlots vasculaires du grand épiploon, Van der Strich et Renaut ont décrit dans le foie des cellules spéciales de grande taille, comparables aux cellules vaso-formatives. Nées sur place ou amenées par les vaisseaux, ces cellules se fixent dans les travées hépatiques et donnent naissance à des îlots vasculo-sanguins. Elles produisent des globules rouges nucléés de tailles diverses, puis des globules rouges définitifs. En même temps, sur la marge des grands îlots, apparaissent des lames granuleuses multinucléées, vaisseaux embryonnaires qui vont se mettre en relation avec les vaisseaux préexistants. Quand la communication est établie, les leucocytes apparaissent dans ces îlots.

Les cellules à noyaux bourgeonnants analogues aux mégacaryocytes de la moelle osseuse, pourraient être, d'après Malassez et Kerborn, l'origine des îlots vaso-formatifs; Van der Stricht, Kostanecki, Renaut les considèrent comme des macrophages qui détruiraient un grand nombre d'érythroblastes et d'hématies.

D'après Nattan-Larrier, il n'y aurait pas de globules rouges nucléés en dehors des capillaires du foie. Les apparences de cellules globulo-formatrices seraient dues simplement à l'obliquité de la coupe qui rend les capillaires méconnaissables.

Nattan-Larrier a encore démontré qu'une infection survenant dans les premiers jours de la vie peut déterminer une réaction embryonnaire du foie. On retrouve, dans les pointes capillaires, des figures caryocinétiques, des globules rouges nucléés et des cellules basophiles. Dans certains cas d'infection atténuée, et notamment dans certaines formes de tuberculose, le foie de l'adulte peut reprendre un aspect fœtal ou renfermer un nombre considérable d'hématies nucléées. Il en est de même dans les leucémies myélogènes.

Si le foie peut servir à la formation des globules rouges, il est surtout capable chez l'adulte d'amener la destruction de ces éléments. Les cellules de Kupffer incorporent les globules rouges et leurs débris, préparant ainsi la sécrétion biliaire. Le pigment de la bile provient, en effet, du pigment sanguin. Il en diffère par l'absence de fer : le métal est retenu par le foie, tandis que la molécule d'hématine, privée de fer, formera très facilement la bilirubine. Nous sommes ainsi amené à étudier le mécanisme de la sécrétion biliaire.

V. — SÉCRÉTION BILIAIRE

CARACTÈRES DE LA BILE

La sécrétion biliaire débute vers le 3e mois de la vie intra-utérine ; elle est bien marquée vers le 6e mois. D'abord liquide et claire, la bile a chez le nouveau-né le même aspect que chez l'adulte. Sa couleur varie d'une espèce à l'autre. Incolore chez le cobaye, elle est verte chez le bœuf et chez les oiseaux ; jaune d'or ou jaune orange chez l'homme et chez le chien ; jaune verdâtre chez le lapin. Elle est claire et limpide, si on la prend à sa sortie du foie ; filante, si on la recueille dans la vésicule. Sa réaction serait légèrement alcaline d'après la plupart des auteurs, légèrement acide d'après Dastre. D'après Carnot et Z. Gruzewska (1), le *p*H de la bile de chien recueillie à la sortie du foie varierait de 5,66 à 7,84. Quand par une injection d'histamine on a provoqué une sécrétion de suc gastrique, la bile devient franchement alcaline et le *p*H est de 8,3 à 9. Son odeur est fade chez l'homme, aromatique chez le bœuf, musquée chez les autres animaux ; sa saveur est amère et douceâtre.

La bile ne se trouble pas par l'ébullition ; elle est miscible en toutes proportions à l'eau et à l'alcool ; cette dernière substance en précipite la mucine, et une nucléo-albumine désignée sous le nom de pseudo-mucine.

La *quantité* de bile sécrétée en 24 heures est extrêmement variable, aussi les moyennes sont-elles fort difficiles à établir. Chez l'homme V. Wittich a recueilli 532 cmc. par jour ; Westphalem, 453 à 566 ; Robson, 940. Bonanni a eu l'occasion d'observer deux malades atteints de fistule biliaire. Chez l'un d'eux le cholédoque était partiellement oblitéré et la quantité de bile rejetée par jour variait de 300 à 500 cmc. ; chez l'autre, l'oblitération était complète et la sécrétion de la bile s'élevait à 800 et même 1.000 cmc. Ces derniers chiffres semblent répondre à la réalité. Ils sont confirmés par les récentes recherches de Brugsch et Rotter qui fixent à un litre la sécrétion quotidienne de la bile, ce qui est bien en rapport avec les résultats obtenus sur les animaux. Bidder et Schmidt trouvent par jour et par kilogramme, 13 à 29 cmc. chez le chien, 14,5 chez le chat, 25,4 chez le mouton, 136,8 chez le lapin, 175,8 chez le cobaye. Dastre donne pour le chien 10,5 par kilogramme et par jour, le résidu sec étant de 0,44.

La densité de la bile varie de 1.008 (Copeman et Winston) à 1.040 (Frerichs); la moyenne est de 1.010 à 1.020. La bile prise dans la vésicule est plus dense, 1.020 à 1.032 ; tandis que celle qu'on recueille par une fistule marque 1.010 à 1.011 (Jacobson).

Examinée au spectroscope, la bile montre une bande d'absorption entre

(1) P. Carnot et Z. Gruzewska, Variations de concentration ionique de la bile. *Soc. de Biologie*, 27 juin 1925, p. 240

D et E, mais plus près de D. Plus tard, elle s'altère, devient dichroïque et donne quatre bandes : une entre B et C, une avant D, une après D, une dans E.

Composition chimique. — La composition de la bile a été déterminée plusieurs fois chez l'homme ; les résultats ont varié suivant que le liquide provenait d'une fistule ou avait été puisé dans la vésicule. Dans ce dernier cas, la bile était plus concentrée, par suite de la résorption d'une partie de l'eau, et contenait une grande quantité de mucine et de pseudo-mucine, provenant des cellules épithéliales de la vésicule et des canaux biliaires.

Nous avons réuni dans les tableaux ci-après plusieurs analyses de bile ; on verra dans quelles proportions oscille la composition de ce liquide d'une espèce à l'autre et, chez une même espèce, suivant qu'on étudie la bile hépatique obtenue par une fistule ou la bile vésiculaire. Les analyses de Bonanni sont particulièrement intéressantes ; la bile a été recueillie sur deux malades ; chez l'un, le canal cholédoque était encore perméable ; chez l'autre, il était oblitéré. Chez ce dernier malade, la quantité de bile émise en 24 heures a varié de 806 à 1.007 cmc. ; la densité de 1.008 à 1.007 et le point cryoscopique de — 0,582 à — 0,557. L'analyse a porté sur un mélange recueilli pendant cinq jours. Si ce cas renseigne sur la quantité émise, il fournit des données inexactes sur la constitution chimique. Car, à l'état normal, une certaine quantité des éléments biliaires est résorbée et repasse dans la sécrétion qu'elle enrichit en substances solides. C'est la circulation entéro-hépatique que nous étudions plus loin.

Composition de la bile dans les espèces animales.

	Chien (Hoppe-Seyler)		Bœuf (Berzelius)	Porc (Gundæbach et Strecker)	Kangourou (Schlossberger)	Oie (Marsson	Python (Vogtenberger et Schlossberger)
	Vésicule	*Fistule*					
	—	—	—	—	—	—	—
Eau.	97,728	99,458	90,44	88,80	85,87	80,02	90,42
Mat. solides . .	2,272	0,542	9,56	11,20	14,13	19,98	9,58
Sels biliaires. .	1,195	0,346		8,38	7,59	14,96	8,46
Ps. mucine et pigments . .	0,142	0,049		0,59	4,34	2,56	0,89
Cholestérine. .	0,045	0,007	8,30				
Lécithine . . .	0,269	0,012					
Graisses et savons . . .	0,599	0,045		2,23	1,09	0,36	0,03
Sels minéraux .	0,019	0,041	1,26			2,10	0,20

Aux substances indiquées dans nos tableaux, on doit ajouter des traces d'urée dont la quantité augmente après ligature des uretères, de l'acide glycuronique, des gaz. D'après Pflüger, 100 parties de bile contiennent 0,2 d'oxygène, 0,4 d'azote et 56,1 d'acide carbonique ; par le vide, on extrait 14,4 de gaz carbonique ; le reste, soit 41,7, est combiné et peut être mis en liberté par l'acide phosphorique. Les chiffres trouvés par Buckmaster et

Hickman se rapprochent de ceux de Pflüger : 4,17 à 13,96 d'acide carbonique; 0,84 à 1,53 d'azote; 0,23 à 0,63 d'oxygène. Mais, les variations individuelles sont très considérables, ainsi que l'ont reconnu Pflüger et Charles. Ce dernier auteur trouve que la bile du lapin contient plus de son volume d'acide carbonique, dont la majeure partie est combinée à l'état de carbonates alcalins. Chez le chien, la quantité de CO^2 est bien moindre ; l'oxygène et l'azote sont peu abondants et n'atteignent même pas 2 p. 100.

Une petite quantité de graisse passe dans la bile (Virchow) et forme une sorte de vernis protecteur sur les parois de la vésicule (Rosenberg). On a parfois invoqué ce résultat pour expliquer l'action attribuée à l'ingestion de l'huile d'olive dans le traitement de la lithiase biliaire.

Une partie de la graisse est résorbée par l'épithélium de la vésicule biliaire (Ascboff) et par celui du canal hépato-cholédoque (Kusnetzowsky). Il ne se fait pas de résorption dans les canaux intra-hépatiques.

La bile sert comme l'urine à l'excrétion de l'acide urique. Chez l'homme la quantité atteint en moyenne 35 mgr. par litre d'après Brugsch et Rotter, dans un cas de Harpuder elle s'élevait à 43 mgr. Chez le chien, Garot a trouvé de 25 à 51 mgr.

L'eau et les sels minéraux de la bile proviennent du sang. Mais une certaine quantité d'eau doit prendre naissance dans le foie lui-même, car la pression de la bile dans les canaux biliaires peut dépasser la pression du sang dans la veine porte.

Analyse de la bile vésiculaire des bovidés.

(D. Brunet et Rolland)

Densité	1,024-1,027
Extrait dans le vide	90,3-90,5
Cendres	12,5-14,3
NaCl	2,38-2,68
Phosphates (P^2O^5)	1,31-1,58
Fer	0,016-0,018
Azote total	2,3-2,5
Résidu gras	27,8-28,8
Sels biliaires	15,30-15,80
Nucléoprotéides	1,15-2,25
Lipoïdes	1,1-2,13
Cholestérine	0,41-0,81
Autres lipoïdes	0,69-1,32

Composition de la bile humaine.

	VÉSICULE BILIAIRE				FISTULE BILIAIRE							
	Frerichs	Gorup-Besanez	Trifanowsky	Hammarsten	Jacobson	Robson	Copeman et Winston	Yco et Hersoun	Hammarsten	Bonanni I	Bonanni II	Menzies
	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Eau	859,20	822,7	908,8	839,80	977,4	982	985,77	987,16	979,4	963,95	971,36	977,47
Mat. solides	140,80	177,3	91,2	160,20	22,6	18	14,23	12,84	20,6	36,05	28,64	22,53
Glycocholate de soude	91,40	107,9	21	67,89	10,1	7,52	6,28	1,65	7,41	18,92	8,82	4,16
Taurocholate de soude			7,5	19,34				0,55	1,06			
Cholestérine			2,5	8,7	0,35	0,45	»	»	0,78	1,65	0,89	0,94
Lécithine	11,80	47,3	5,2	1,41	0,05	»	0,90	0,38	0,28	0,58	0,47	2,98
Graisses				1,50	1,5	0,12	»	»		0,97	0,82	
Savons	»	»	8,2	10,58	»	0,99	»	»	»	1,36	0,25	
Mucine et pseudo-muc.			24,8				1,72					
Mat. colorantes.	9,80	22 1		44,38	2,3	1,25	»	1,48	2,76	5,03	8,5	9,29
Mat. org. insolubles dans l'alcool	»	»	4,6	»			0,72		»	»	»	
Sels minéraux solubles	7,80	10,8	»	3,02	8,3	7,58	4,51	8,78	8,02	6,84	8,54	5,16
Sels minéraux insolubles				2,36					0,20	0,49	0,51	

Sels minéraux de la bile.

	Bile humaine		Bile du chien	
	Vésicule (Frerichs)	*Fistule* (Jacobson)	*Vésicule* (Hoppe-Seyler)	*Fistule* (Hoppe-Seyler)
KCl	»	0,28	»	»
NaCl	2,5	5,4	0,015	0,185
SO^4K^2	»	»	0,004	0,022
SO^4Na^2	»	»	0,050	0,046
PO^4Na^3	2	1,3	»	»
$(PO^4)^2Ca^3$	1,8	0,37	0,080	0,039
$(P^2O^7)Mg^2$		Traces		
PO^4Fe	»	»	0,017	0,021
SO^4Ca	0,2	»	»	»
CO^3Na^2	»	0,95	0,005	0,056
CO^3Ca	»	»	0,019	0,030
MgO	»	»	0,009	0,009
Fer, cuivre, silice	Traces	Traces	»	»
Total, p. 1.000	7,8	8,50	0,199	0,408

En jetant un coup d'œil sur les chiffres que nous rapportons, on constate que, pendant son séjour dans la vésicule, la bile subit une forte concentration, attribuable à une résorption d'eau et à une sécrétion de mucus. D'après Peyton Rous et Mc Master (1), la bile provenant des différents canaux hépatiques aurait toujours, chez le chien, la même composition; dans la vésicule elle serait de 7 à 8 fois et même 10 fois plus concentrée. Ces résultats concordent avec ceux de Maly qui a trouvé chez le chien de 3,5 à 4,9 p. 100 de substances solides dans les canaux hépatiques, 20 p. 100 dans la vésicule et avec ceux de Brand qui trouve chez l'homme 1 à 4 p. 100 dans les canaux et 20 dans la vésicule.

MATIÈRES COLORANTES

La principale matière colorante de la bile, la *bilirubine*, peut être extraite de la bile à l'état de bilirubinate de calcium insoluble. Il est préférable d'opérer sur des calculs biliaires de bœuf qui en renferment une forte proportion.

La bilirubine cristallise de sa solution dans le chloroforme, dans un mélange de chloroforme et de tétrachlorure de carbone ou dans le chlorure de benzyle, en tables monocliniques et de la solution dans la diméthylaniline en prismes obliques.

L'analyse élémentaire démontre que la bilirubine ne contient pas de fer. La formule généralement admise, $C^{33}H^{36}N^4O^6$, englobe plusieurs bilirubines, qui ont toutes le même nombre d'atomes, ceux-ci étant disposés différem-

(1) Peyton Rous et G. Mc Master, The concentrating activity in the gall bladder, *The Journal of exp. Med.*, July 1921, XXXIV, 47-73.

ment. Les couleurs varient ainsi que les solubilités ; les quantités d'ammoniaque nécessaires à la neutralisation ne sont pas constantes. C'est un nouvel exemple des modifications intramoléculaires qu'un composé organique peut subir.

Insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, un peu plus dans l'éther, la bilirubine se dissout facilement dans le chloroforme, le benzol, le sulfure de carbone, la glycérine, la diméthylaniline et dans les alcalis. Toutes ces solutions sont jaunes ou jaune-brun.

La bilirubine se comporte comme un acide faible, bibasique. Elle se trouve dans la bile à l'état de bilirubinate de sodium. Combinée avec le calcium, elle forme une masse vert foncé, à reflets métalliques, insoluble dans tous les véhicules ; le bilirubinate de calcium entre dans la constitution d'une variété importante de calculs biliaires.

La présence de la bilirubine peut être décelée dans un liquide par la *réaction de Gmelin*, qui consiste à verser quelques gouttes d'acide nitrique moyennement concentré et contenant des vapeurs nitreuses ; le liquide passe par les colorations verte, violette, rouge et jaune. Ces différents aspects tiennent à la formation successive de produits d'oxydation, qui prennent également naissance dans l'intestin.

La solution alcoolique d'iode à 10 p. 100 constitue un agent d'oxydation gradué et faible qui transforme la bilirubine exclusivement en biliverdine. On obtient une coloration verte persistante.

On emploie souvent le *réactif d'Ehrlich*, qui contient : acide sulfanilique 1 gr. ; acide chlorhydrique 15 cmc. ; nitrite de sodium 10 gr. ; eau q. s. pour 1.000 cmc. On ajoute au liquide à examiner un ou deux volumes du réactif, puis on verse de l'alcool pour clarifier. On obtient ainsi une belle coloration rouge, qui passe au violet sous l'influence de l'acide acétique glacial.

Huppert a proposé de précipiter la bilirubine au moyen du chlorure de calcium à 10 p. 100 à l'état de bilirubinate de calcium ; le précipité est broyé avec de l'alcool renfermant 5 p. 100 d'acide chlorhydrique. La solution filtrée et chauffée au bain-marie devient vert bleu.

Nakayama a modifié le procédé : il ajoute à 100 cmc. d'alcool chlorhydrique 1 goutte de la solution officinale de perchlorure de fer. La réaction, sensible à 1/1.000.000, se traduit par une coloration vert bleu qui, avec 1 à 2 gouttes d'acide nitrique, passe au violet puis au rouge.

Le premier des produits d'oxydation, la *biliverdine* $C^{31}H^{36}N^4O^8$, se trouve en faible proportion dans la bile des omnivores ; cependant elle prédominait dans un échantillon recueilli sur l'homme par Copeman et Winston. Elle existe presque seule dans la bile des herbivores et des animaux à sang froid. Cette bile verte brunit sous l'influence de la putréfaction et même quand on la conserve à l'abri des germes extérieurs ; la biliverdine se transforme alors en bilirubine et la même modification peut s'opérer dans l'organisme, ce qui explique pourquoi les calculs des herbivores contiennent du pigment rouge.

La biliverdine est une substance vert noirâtre, amorphe ou cristallisant en tables rhomboïdales, insoluble dans l'eau, l'éther, le benzol, le chloroforme, très soluble dans l'alcool, le sulfure de carbone, les acides et les alcalis.

Les autres matières colorantes, dérivées de la bilirubine, ne se trouvent généralement que dans les calculs biliaires : ce sont la *bilicyanine*, qui donne sa coloration spéciale à la bile bleue ; la *bilifuscine*, substance d'un vert foncé; la *bilihumine;* la *cholétéline*, terme le plus avancé de l'oyxdation de la bilirubine.

La *biliprasine* est un pigment vert, intermédiaire entre la bilirubine et la biliverdine, qui forme un biliprasinate de sodium de coloration jaune. La bile verte du veau, du bœuf et du lapin contient de la biliprasine. La bile du veau renferme du biliprasinate de sodium.

La bile renferme encore : de la *bilipurpurine* ou *choléhématine*, identique à la phylloérythrine et semblant formée aux dépens de la chlorophylle contenue dans la nourriture ; — des *porphyrines*, dont la mieux étudiée est la coproporphyrine, $C^{36}H^{36}N^{4}O^{8}$, qui se trouve dans la bile, le méconium et les fèces ; — une *carotinoïde* cristallisable, dont Fische et Rose ont constaté la présence dans la bile et les calculs biliaires des bovidés ; c'est un hydrocarbure ayant pour formule $C^{40}H^{56}$.

Ce qui augmente encore l'intérêt qui s'attache à la bilirubine, c'est que cette substance contribue à donner leur couleur au plasma sanguin et au sérum. Le plasmachrome est, en effet, constitué par des carotinoïdes, c'est-à-dire par un mélange de xanthophylle et de carotine d'origine alimentaire, auxquelles s'ajoute, chez l'homme, une certaine quantité de bilirubine. Le plasma du chien et du singe ne contient pas de pigment biliaire ou du moins ne donne pas la réaction de Van den Bergh. L'élimination par le rein en serait si rapide qu'on peut trouver de la bilirubine dans l'urine sans qu'on parvienne à en déceler dans le sang.

Gilbert et Herscher, qui ont fait une étude approfondie de la bilirubinémie humaine, admettent que la proportion du pigment biliaire est en moyenne de 0 gr. 027 par litre de sérum. La quantité monte à 0 gr. 05 dans la néphrite interstitielle, 0,066 dans la pneumonie, 0,066 dans la cholémie familiale, 0,071 dans la cirrhose, 0,33 dans la cirrhose hypertrophique biliaire, 0,143 dans les ictères, pouvant atteindre 0,3 et même 1 gr. p. 1.000. D'après Hume Forster le sérum sanguin de l'homme n'en contient que de 2 à 10 mgr. par litre.

Quand la proportion est suffisante, le sérum a une teinte jaune foncé caractéristique. L'appréciation plus exacte se fait par les méthodes colorimétriques, basées sur la réaction suivante ; si l'on verse le sérum sanguin dans un tube de 1 cm. de diamètre, au fond duquel on fait arriver quelques gouttes d'acide nitrique nitreux, on voit se former au contact de l'acide un coagulum blanc qui peu à peu remonte et envahit tout le sérum, Bientôt la partie au contact de l'acide prend une teinte jaune et entre la partie jaune et la partie blanche apparaît, quand le sérum renferme de la bilirubine, un

liséré bleu avec reflet légèrement vert (réaction de Hayem). En diluant des liquides albumineux auxquels ils ajoutaient des quantités connues de bilirubine, Gilbert, Herscher et Posternak ont pu déterminer la dilution limite au delà laquelle la réaction ne se produit plus. Cette dilution limite étant de 1 p. 40.000, un calcul fort simple permet d'apprécier la richesse du sérum en pigment biliaire.

Hymans van den Bergh (1), en utilisant le diazo-réactif d'Ehrlich, a montré que la bilirubine se trouve dans le sérum sous deux états : libre ou combinée à des albumines. On peut facilement étudier ces deux variétés en utilisant les sérums de malades atteints d'ictère : Si l'ictère est dû à un obstacle au cours de la bile, le pigment est libre et le réactif provoque immédiatement une coloration rouge ou rouge violacé par formation d'une azobilirubine. Dans les cas d'ictère sans rétention, la coloration n'apparaît qu'au bout de quelques minutes ou de quelques heures et parfois fait défaut. Après précipitation des albumines par l'alcool, la liaison est rompue et la réaction devient immédiate. On a pu exprimer ce double résultat en disant que la réaction prompte décèle la bilirubine d'origine hépatique, la réaction lente, la bilirubine élaborée par le système réticulo-endothélial.

Origine des pigments biliaires. — La bilirubine dérive de l'hémoglobine. Il suffit, pour le démontrer, d'opérer sur un chien porteur d'une fistule biliaire. Si, comme l'a fait Hermann, dès 1859, on injecte de l'eau distillée dans les veines de l'animal, des hématies sont détruites, du pigment sanguin est mis en liberté qui se transforme en pigment biliaire ; l'excrétion de la bile augmente proportionnellement.

On arrive à la même conclusion en injectant des poisons capables de provoquer directement ou indirectement une dissolution des globules rouges, hydrogène arsénié ou paratoluylène-diamine, ou en introduisant dans les veines une solution d'hémoglobine. Dans tous ces cas, on voit augmenter la proportion des matières colorantes contenues dans la bile. L'effet est surtout manifeste quand l'hémoglobine est introduite par petites doses fractionnées ; mais il n'est pas immédiat : il se produit 3 ou 4 heures après une injection intra-veineuse ou intra-péritonéale ; 12 ou 14 heures après une injection sous-cutanée (exp. de Tarchanoff, Stadelmann, Gorodecki).

Ces résultats expérimentaux expliquent certaines observations cliniques. Jones a constaté une augmentation de la bilirubine contenue dans la bile, lors de l'acmé de l'hémoglobinurie paroxystique. Il en est de même dans les cas d'anémie paludéenne, d'anémie pernicieuse, d'ictère hémolytique. On observe au contraire une diminution du pigment dans les anémies consécutives aux hémorragies.

On a cru pendant longtemps que la quantité de pigment biliaire rejetée correspondait exactement à la quantité d'hémoglobine introduite. Mais les

(1) A. Hymans van den Bergh, La recherche de la bilirubine dans le plasma sanguin. *La Presse médicale*, 4 juin 1921, p. 441.

travaux de Whipple et Hooper, Brown, Mc Master et Rous démontrent qu'il y a toujours un déficit, soit que du pigment se dépose sur certains tissus, soit qu'il s'élimine directement par l'intestin ou qu'il donne naissance à des leuco-dérivés.

La production exagérée de pigment biliaire, due à un excès d'hémolyse, aboutit fréquemment au développement d'un ictère. Si le pigment sanguin mis en liberté est très abondant, il ne subira qu'une transformation partielle et de l'hémoglobine passera dans la bile, puis dans l'urine. C'est ainsi que dans les empoisonnements par la toluylène-diamine, le pyrogallol, l'aniline, le chlorate de potasse, l'hydrogène arsénié, le phosphore, la polycholie est souvent suivie d'une hémoglobinocholie, du moins chez le lapin (Filhene), car le chien possède une bien plus grande aptitude à transformer le pigment sanguin en pigment biliaire.

L'hémoglobinocholie a été observée dans un grand nombre d'états pathologiques. Stern l'a signalée chez le lapin dans le charbon, chez l'homme dans la fièvre typhoïde, la pleurésie purulente, la tuberculose aiguë, l'asystolie. Wertheimer et Meyer l'ont vu survenir chez des chiens soumis à des refroidissements intenses et prolongés.

Quand on fait l'étude expérimentale de la question, il est quelques causes d'erreur dont il faut tenir grand compte : si l'on se sert d'animaux porteurs de fistule biliaire, il faut prendre garde à l'action de la canule qui peut déterminer de petites hémorragies ; les globules, dissous par la bile, laissent échapper leur pigment et l'on pourrait admettre à tort l'existence d'une hémoglobinocholie. Les recherches poursuivies sur l'homme sont toujours sujettes à caution, car, après la mort, l'hémoglobine diffuse avec la plus grande facilité et passe dans la bile ; c'est un phénomène d'imbibition. Rappelons aussi que, dans la bile du chien, on trouve souvent un pigment ayant les mêmes propriétés optiques que la méthémoglobine (Wertheimer et Meyer).

Les faits que nous avons rapportés sont suffisamment concordants pour qu'on puisse affirmer que la bilirubine provient de l'hémoglobine. Une preuve directe en aurait été fournie par Parsiot qui, ayant mélangé du sang laqué avec de l'adrénaline, a obtenu un pigment vert. Le fait est exact, mais il n'est pas absolument démontré que le pigment soit identique à la biliverdine.

La parenté chimique de la bilirubine et de l'hémoglobine est établie par de nombreuses expériences.

L'hémoglobine se décompose assez facilement sous l'influence des acides en globine et hématine. Celle-ci est un pigment ferrugineux ayant toujours la même composition, quelle que soit l'espèce animale dont elle provienne.

En traitant l'hématine par des réducteurs énergiques, Nencki et Zaleski obtinrent un produit qu'ils dénommèrent hémopyrrol.

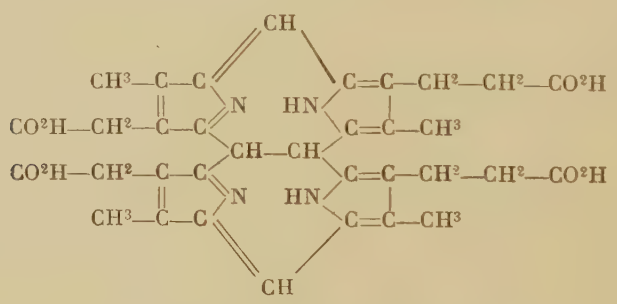
Küster a établi que cet hémopyrrol est un mélange de 2 pyrrols, isohémopyrrol et cryptopyrrol, qui sont tous deux des diméthyl-éthyl-pyrrols. A côté d'eux se trouvent les deux acides pyrrol-carboniques correspondants, c'est-à-dire les acides isohémopyrrol-carbonique et cryptopyrrol-carbonique.

L'hématine contient donc 4 noyaux pyrrol et, par conséquent, 4 atomes d'azote. C'est aux atomes d'azote que le fer est attaché. Il est facile d'enlever ce métal. Il suffit d'opérer sur un dérivé chloré de l'hématine l'hémine, $C^{34}H^{30}N^4O^4FeCl$. Sous l'influence de l'acide bromhydrique l'hémine donne une substance désignée sous le nom d'hématoporphyrine et ayant de grandes analogies avec la bilirubine.

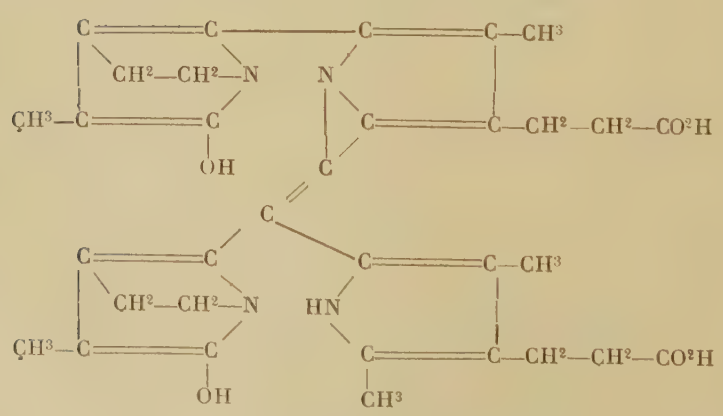
C'est à Küster que revient le mérite d'avoir établi les analogies entre la bilirubine et l'hématoporphyrine. La bilirubine contient, en effet, comme l'hématine, 4 noyaux pyrroliques et, comme elle, donne par oxydation des acides hématiques.

Ce qui augmente l'intérêt de l'hématoporpyhrine, c'est que cette substance prend naissance dans l'intestin aux dépens de la bilirubine. En même temps se produit, comme on sait, de l'urobiline ou hydrobilirubine qui, par réduction, passe à l'état d'urobilinogène. On a obtenu en dehors de l'organisme, par réduction de la bilirubine, un corps dénommé mésobilirubine, dont dérive un mésobilirubinogène $C^{33}H^{44}N^4O^6$ identique à l'urobilinogène. Mais la mésobilirubine diffère de l'urobiline.

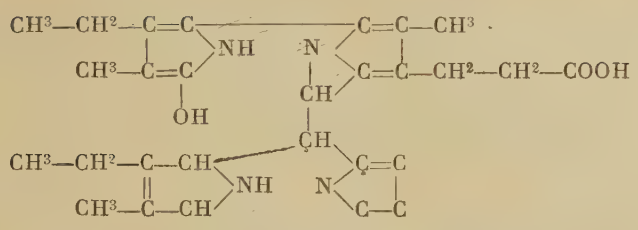
De ses études, Küster a pu déduire des formules, sinon définitives, au moins vraisemblables, qu'il nous semble utile de reproduire.



Hématoporphyrine (Küster) $C^{34}H^{38}N^4O^6$.

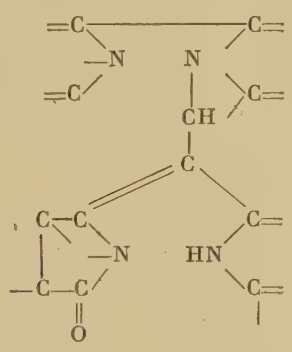


Bilirubine (Küster) $C^{33}H^{36}N^4O^6$.



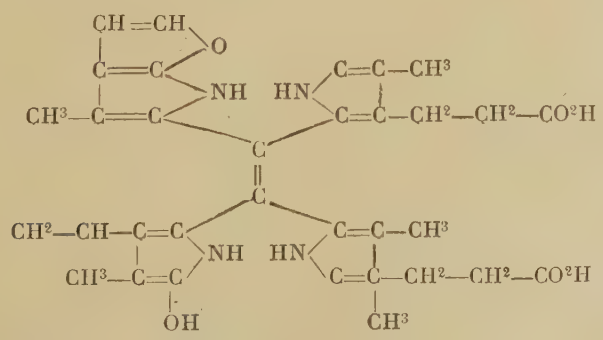
Mésobilirubinogène (Küster) $C^{33}H^{44}N^4O^6$.

Nous avons déjà dit que la bilirubine est un mélange de plusieurs variétés isomères, mais ayant quelques groupements différents. Küster en a donné les formules. Des deux principales qui semblent se trouver constamment unies dans la bilirubine normale, l'une possède une fonction énolique, l'autre une fonction cétonique. Voici, par exemple, la formule de Küster qu'on peut rapprocher de celle que nous avons rapportée. Nous n'indiquons que les différences.

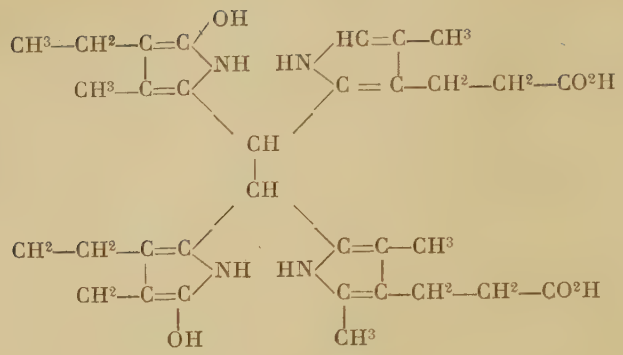


Bilirubine à fonction cétonique C=O (Küster).

Hans Fischer attribue à la bilirubine et au mésobilirubinogène des formules différentes. Dans la bilirubine les quatre noyaux pyrroliques seraient rattachés symétriquement à la chaîne di-carbonée =C=C= et les quatre atomes d'azote seraient hydrogénés.



Bilirubine (H. Fischer)



Mésobilirubinogène (Fischer)

En comparant les formules de la bilirubine $C^{33}H^{36}N^4O^6$ et de l'hématine $C^{34}H^{33}N^4O^5Fe$, on constate que le pigment biliaire diffère du pigment sanguin par 4 caractères : une absence de fer ; 1 atome d'oxygène et 3 atomes d'hydrogène en plus, 1 atome de carbone en moins. H. Fischer a établi le schéma des transformations successives de la molécule d'hématine, qui perd tout d'abord son atome de fer, puis subit une rupture des ponts carbonés placés entre les deux groupes de pyrrols, une élimination de 1 atome de carbone et finalement une oxydation (1).

On s'est demandé si d'autres pigments que l'hémoglobine peuvent subir des transformations analogues. La question s'est posée pour le pigment du muscle, la myohématine, analogue, mais pas complètement identique à l'hémoglobine.

Des relations fort importantes unissent la chlorophylle à l'hémoglobine (2).

La chlorophylle est un mélange de plusieurs substances : on y distingue actuellement deux chlorophylles, désignées par les lettres α et β et qui se trouvent dans la proportion de 2 gr. et de 0 gr. 75 p. 1.000 gr. de feuilles fraîches, et 2 carotinoïdes, la xanthophylle et la carotine, bien moins abondantes : on en trouve 0,33 et 0,17 p. 1.000. Les chlorophylles renferment, comme l'hémoglobine, 4 groupements pyrroliques et donnent un dérivé, la phylloporphyrine, qui ne diffère de l'hématoporphyrine que par une teneur moindre en oxygène : O^2 au lieu de O^6. Elles donnent aussi un acide comparable à l'acide hématique. Les chlorophylles ne contiennent pas de fer : c'est le magnésium qui entre dans leur constitution.

Les animaux ne fabriquent pas de chlorophylle. Ceux dont l'organisme élabore de l'hémoglobine, c'est-à-dire tous les Vertébrés et quelques Inver-

(1) Pour les détails concernant les rapports chimiques entre les pigments biliaires et les pigments sanguins, on pourra consulter :

Hinglais, L'origine chimique de la bilirubine. *La Presse médicale*, 14 août 1926 ; — Les théories récentes sur l'origine extra-hépatique de la bilirubine. *Ibid.*, 25 août 1926.

Javillier, De l'hématine à la bilirubine et à l'urobiline. *Soc. de chimie biologique*, 1926, t. VIII, p. 664-703.

(2) Verne, Chlorophylle et hémoglobine. *Bull. de la Soc. zoologique de France*, 1924. — Les pigments d'origine animale, Paris, 1926, p. 52 132.

tébrés, désagrègent le pigment végétal et utilisent le groupement tétrapyrrolique qu'ils unissent à un métal, fer et, chez quelques Invertébrés, cuivre, et à une grosse molécule protéique.

Les Invertébrés, qui sont dépourvus d'hémoglobine, mettent en réserve dans l'hépato-pancréas les pigments d'origine végétale et, après les avoir modifiés, les éliminent par la bile.

Dans l'intestin des Invertébrés, des changement se produisent. Les chlorophylles passent à l'état de chlorophyllanes et arrivent à l'hépato-pancréas qui les arrête et les transforme en un pigment vert, l'hépato-chlorophylle. Cette hépato-chlorophylle peut être décomposée, comme la chlorophylle végétale, en hépato-chlorophylles α et β, en hépatocarotinoïdes, qui se trouvent dans les mêmes proportions, mais ont subi des modifications analogues à celles qu'on observe quand la chlorophylle végétale est traitée par un acide organique.

Chez quelques Mollusques, chez les Gastéropodes pulmonés et chez quelques Crustacés, une modification plus profonde et plus importante peut se produire. On trouve dans l'hépato-pancréas de l'escargot des pigments rougeâtres désignés sous le nom de *cholérubine,* dont l'*hélicorubine* (Krukenberg, 1882) est le plus typique. C'est un chromoprotéide ferrugineux dont le groupement prosthétique est un hémochromogène (Vegezzi). On peut donc le considérer comme un composé analogue à l'hémoglobine, mais d'une structure plus simple ; il en est peut-être le précurseur phylogénétique.

Comme l'hémoglobine, il est capable de fixer de l'oxygène, se transformant ainsi en oxy-hélicorubine. Son rôle respiratoire, s'il existe, est d'ailleurs fort restreint, limité probablement à la glande où il est élaboré.

Ce serait sortir de notre sujet que de montrer toutes les transformations que les pigments végétaux subissent dans le corps des Invertébrés. Ce qui ressort de cet exposé sommaire, c'est qu'il y a une sorte de balancement entre la production des pigmennts chlorophylliens animaux et la formation des pigments ferrugineux, plus ou moins voisins de l'hémoglobine.

Chez les Planorbes, dont l'organisme est riche en hémoglobine, le foie ne renferme pas de chlorophylle, il contient seulement des carotinoïdes (Verne).

Un autre fait mis en évidence par les études sur les Invertébrés, c'est que les pigments tétrapyrroliques d'origine végétale sont rejetés par l'hépato-pancréas. Il en est de même chez les Vertébrés : après avoir passé par le stade d'hémoglobine, ils donnent naissance à de la bilirubine qui est éliminée par les voies biliaires. Quel que soit son degré de dégradation, c'est toujours le foie ou la glande qui en tient lieu, comme l'hépato-pancréas, qui rejette les pigments tétrapyrroliques. Quant aux carotinoïdes, ils pénètrent dans le sang et colorent les tissus ; leur quantité varie avec l'abondance des aliments végétaux ; ils sont les témoins de leur absorption.

En supposant, ce qui n'est pas prouvé, que la chlorophylle puisse passer directement à l'état de bilirubine, c'est l'hémoglobine qui constitue la source principale du pigment biliaire. Mais un nouveau problème surgit aussitôt :

dans quels organes, ou dans quels tissus s'effectue la transformation?

Deux théories opposées se trouvent en présence, qui toutes deux semblent s'appuyer sur des faits intéressants. L'une suppose que le foie a la double fonction d'élaborer et d'excréter la bile; l'autre soutient que le pigment biliaire se forme dans les tissus et même dans le sang et que le foie ne fait que le rejeter au dehors. Son rôle dans l'élimination de la bilirubine serait comparable au rôle du rein dans l'élimination de l'urée. Entre ces deux conceptions extrémistes se place l'opinion, qui semble rallier aujourd'hui la plupart des physiologistes : le foie n'aurait pas le monopole de la fabrication, mais dans les conditions normales, il formerait au moins les quatre cinquièmes de la bilirubine.

Les partisans de l'origine extra-hépatique de la bilirubine invoquent d'abord les anciennes observations de Virchow sur les transformations que subit l'hémoglobine dans les vieux foyers sanguins : la matière colorante du sang se dédouble; elle donne un pigment ferrugineux, l'*hémosidérine* de Neumann, et un pigment dépourvu de fer, l'*hématoïdine*. D'après Virchow, qui l'a découverte, l'hématoïdine se distinguerait de la bilirubine par quelques caractères : elle ne se combinerait pas aux alcalis : examinée au spectroscope, elle ne donnerait pas les mêmes bandes d'absorption, mais assombrirait le violet. Au contraire d'après Rich et Rumstead et d'après Diwany, les deux pigments seraient identiques, car ils donneraient le même spectre et fourniraient les mêmes produits de réduction jusques et y compris l'hydrobilirubine. Rich fait remarquer que chez les Oiseaux, le sang extravasé donne de la biliverdine, le pigment qu'on trouve, à l'état normal, dans la bile de ces animaux.

Les observations publiées par Guillain, par Widal et ses élèves, Abrami, Brulé, Joltrain, par Froin, par Castaigne et André Weill, par Jean Troisier mettent en évidence la fréquence de ces transformations pigmentaires. Elles tendent à établir une formation extra-hépatique de bilirubine et d'urobiline dans les affections les plus diverses, hémorragie méningée ou pleurale, érythème noueux, pneumonie et même dans certains ictères hémolytiques liés à une fragilité des hématies circulantes.

Examinant 278 échantillons de liquide pleural, péritonéal ou céphalo-rachidien, Froin trouve 73 fois de la bilirubine. En injectant dans la plèvre d'un lapin du sang laqué ou une solution d'hémoglobine, il constate une transformation locale du pigment sanguin en pigment biliaire ou du moins en un pigment analogue au pigment biliaire. De ces faits cliniques on peut rapprocher les observations qui ont été faites sur le placenta des chiennes, qui contient de la biliverdine dans ses parties périphériques. Ce pigment se développe aux confins de petits foyers hémorragiques qui se produisent entre la muqueuse utérine et le chorion fœtal. L'évolution est différente chez les autres espèces animales : dans le placenta de la chatte on trouve un pigment ocre ferrugineux et de la bilirubine dans le placenta du furet.

En continuant l'étude de ce processus, on est arrivé à conclure que les cellules possédant la propriété de transformer l'hémoglobine en bilirubine

sont abondamment répandues. Elles appartiennent toutes au *système réticulo-endothélial*, tel qu'il a été défini par Aschoff (1). Si le foie joue un rôle important, prépondérant même, dans la formation de la bilirubine, c'est parce qu'il est riche en cellules de Kupffer. Ce sont, comme on sait, des éléments étoilés ou fusiformes, qui sont en contact direct avec le sang circulant et, d'autre part, sont en rapport avec les fibrilles péricapillaires qui s'insinuent entre les travées des cellules hépatiques. On peut en rapprocher les éléments analogues décrits dans la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse, le tissu conjonctif. Toutes ces cellules agissent conjointement; les cellules de Kupffer, les cellules de la rate et celles de la moelle osseuse semblant remplir le rôle principal dans les transformations du pigment sanguin. Telle est la conception entrevue par Löwit en 1889, qui a été développée par Mc Nee en 1913.

Pour déterminer quelle part revient au foie dans la formation du pigment biliaire, la meilleure méthode, semble-t-il, consisterait à extirper la glande. Si celle-ci ne fait qu'éliminer la bilirubine, un ictère intense devra se produire.

On s'est d'abord adressé aux Batraciens dont le foie peut être facilement extirpé, les animaux survivant deux et trois semaines à l'opération. Les résultats obtenus chez les grenouilles n'ont pas été très nets. L'extirpation du foie n'est pas suivie d'une accumulation de pigment dans l'organisme, mais cela peut tenir à la faible quantité de matière colorante qui se produit chez ces animaux ; à la suite de la ligature du canal cholédoque on ne réussit pas, le plus souvent, à déceler du pigment dans le sang ou dans les tissus.

Les expériences poursuivies sur les Oiseaux sont plus intéressantes, car, après la ligature du cholédoque, l'ictère se produit très rapidement.

Chez le pigeon, le pigment passe dans l'urine au bout d'une heure et demie et se trouve accumulé dans le sang, au bout de 5 heures. En extirpant le foie chez cet animal, la survie peut atteindre 24 heures, et pourtant on ne décèle pas de pigment dans l'organisme (Stern) ; il n'y a pas à le chercher dans l'urine, car l'extirpation du foie détermine une anurie absolue qui persiste jusqu'à la mort.

Chez les autres Oiseaux, poules, canards, oies, l'urine continue à être sécrétée et contient une petite quantité de pigment biliaire ; ce résultat s'explique, d'après Minkowski et Naunyn, de la façon suivante : la bile qui se trouve dans l'intestin est résorbée et, n'étant plus arrêtée par le foie, elle s'élimine par le rein. En empoisonnant les oiseaux avec de l'hydrogène arsénié, les mêmes savants obtiennent un ictère hémolytique intense. S'ils extirpent le foie, l'ictère cesse d'augmenter et le sang ne contient plus de pigment.

Mc Nee arrive au même résultat. Il opère sur 5 oies, dont il extirpe le foie et constate que l'inhalation de l'hydrogène arsénié ne provoque plus l'apparition de l'ictère.

(1) Aschoff, Das reticulo-endotheliale System und seine Beziehungen zur Gallenfarbstoffbildung. *Munchener med. Woch.*, 1922, LXIX, p. 1352.

Ces expériences, qui semblent concluantes, ont soulevé plusieurs objections.

On a fait remarquer que le foie des Oiseaux peut être considéré comme un organe double. La rate est fort petite et c'est dans le foie que se fait l'hémolyse, dont témoigne la présence d'une grande quantité de fer dans son parenchyme. Le système réticulo-endothélial est fort réduit et n'est guère représenté que par les cellules de Kupffer. Les résultats obtenus sur les Oiseaux ne peuvent être invoqués contre les théories nouvelles.

Il était donc fort important d'opérer sur les Mammifères, en essayant de restreindre ou de supprimer l'intervention du foie.

Whipple et Hooper pratiquent sur des chiens la fistule porto-cave, qu'ils complètent dans certains cas, par la ligature de l'artère hépatique et l'extirpation de la rate ; dans d'autres cas, par la compression de l'aorte ou de la veine cave inférieure au-dessus de l'embouchure des sus-hépatiques. Dans ces conditions, l'injection de sang laqué provoque encore l'apparition de bilirubine dans les urines ou dans le sang.

Ces expériences sont intéressantes, mais elles ont le défaut d'être complexes et de ne pas supprimer complètement l'intervention du foie. On peut leur opposer celles de Mc Nee et Prusik qui n'ont pas obtenu de bilirubine chez les animaux dont la circulation était réduite au cœur et aux poumons.

Bien plus importantes sont les expériences de Mann et Magath qui ont pratiqué l'extirpation totale du foie et ont constaté que l'organisme continue à fabriquer du pigment biliaire. Il en produit même après l'extirpation de tous les viscères abdominaux. Mann et ses collaborateurs ont encore constaté que le sang qui sort de la rate ou du tibia (moelle osseuse), s'est chargé de bilirubine ; il en contient plus que le sang artériel. La rate et la moelle osseuse seraient donc les deux grands producteurs de bilirubine.

Ces faits ont été confirmés par Rich et par Bickel, qui opère en trois temps : il pratique d'abord une anastomose porto-cave et une ligature de l'extrémité céphalique de la veine cave inférieure ; après développement des systèmes azygos et mammaire interne, il lie la veine porte : plus tard, il pratique l'extirpation complète du foie. Ces expériences minutieusement réalisées lui ont permis de conclure que l'hémoglobine se transforme encore en bilirubine, malgré la suppression complète du foie.

Tous ces faits sont concordants et semblent bien démontrer que le pigment biliaire peut se former en dehors du foie. Mais voici des expériences qui vont nous conduire à une conclusion diamétralement opposée.

Melchior, Rosenthal et Licht (1) rapportent trois séries de recherches. Ils pratiquent l'extirpation du foie sur des chiens : ils constatent que le sérum devient plus jaune qu'à l'état normal, mais le pigment qui détermine cette teinte diffère de la bilirubine. C'est un pigment qui ne se trouve pas dans le tissu des chiens normaux. Dans une deuxième série d'expériences, les auteurs

(1) Melchior, Rosenthal und Licht, Untersuchungen am leberlosen Saügetier. *Archiv f. exp. Pathologie und Pharmakologie*, 1925, Bd 107, S. 238-259. — *Ibid.*, 1926, Bd 115, p. 138-179. — Der ort der Gallenfarstoffbildung. *Klinische Wochenschrift*, 1926, n. 13.

opèrent sur le chien suivant le procédé employé chez les Oiseaux par Naunyn et Minkowski. Ils étudient comparativement l'effet des substances hémolytiques, telles que la toluylène-diamine sur des chiens normaux et sur des chiens hépatectomisés. L'ictère se produit chez les premiers et fait complètement défaut chez les seconds : la teneur du sérum en bilirubine reste invariable et finit même par baisser. La troisième série de recherches consiste à extirper le foie chez des chiens auxquels on a provoqué un ictère par la toluylène-diamine. Presque aussitôt la bilirubine diminue. Par exemple sur le chien témoin la teneur en bilirubine, 14 heures après l'injection de 0,04, était de 5. Chez deux hépatectomisés elle était chez l'un de 4, chez l'autre de 12 ; quatre heures après l'opération elle était tombée à 5 et 2,8 alors que chez l'animal témoin elle continuait à s'élever et atteignait près de 10.

De ces résultats si précis les auteurs concluent qu'on peut appliquer aux Mammifères les conclusions auxquelles étaient parvenus Naunyn et Minkowski dans leurs expériences sur les Oiseaux. Le foie est non pas seulement le principal organe formateur de la bile, comme on tend à l'admettre aujourd'hui ; c'est le seul qui doive entrer en ligne de compte.

On voit que la question est loin d'être jugée. Les travaux qui semblent fort bien conduits de Rosenthal, Melchior, Licht nous ramènent complètement à la conception ancienne. D'ailleurs Mann et ses collaborateurs ont modifié leur opinion première et ont reconnu le rôle du foie dans la formation de la bilirubine. Ils enlèvent, sur des chiens, la rate et la vésicule biliaire ; ils lient le canal cholédoque, puis pratiquent une ligature temporaire de la veine cave inférieure au-dessus du confluent sus-hépatique. Dans ces conditions, le sang qui sort du foie contient plus de bilirubine qu'avant l'opération, tandis que la teneur en pigment reste normale dans le sang artériel et dans le sang de la veine porte.

Rich a constaté, comme Mc Nee et Prusik l'avaient déjà indiqué, que si l'on réduit la circulation à la tête et au thorax, la teneur en bilirubine n'augmente pas, même après injection d'hémoglobine. Si dans le cycle ainsi formé, on ajoute le foie, à l'exclusion des autres viscères abdominaux, la bilirubine augmente. Ainsi s'affirme de plus en plus le rôle prépondérant du foie dans l'élaboration du pigment biliaire. Mais d'autres organes et d'autres tissus semblent capables de collaborer avec le foie et même de le suppléer.

En rapprochant les recherches faites sur les animaux et les observations recueillies sur l'homme, on arrive à conclure que, si les cellules hépatiques sont capables d'élaborer du pigment, le rôle principal semble dévolu aux cellules de Kupffer. Celles-ci se chargent constamment de grains hémoglobiques qu'elles transforment en pigment biliaire, vraisemblablement en biliverdine. Le processus est le même qu'après injection de diverses matières colorantes : les cellulles de Kupffer s'en emparent et les rejettent par la bile. Mais pour arriver dans les voies biliaires, matières colorantes et pigments

(1) F. C. Mann, C. Sheard, J. L. Bollmann and E. J. Boldes, The live on a site of bilirubin formation. *Am. Journal of Physiology*, 1926, LXXVII, 219-224.

traversent les cellules hépatiques : elles y subissent une réduction qui les amène à l'état de chromogènes incolores, et c'est dans les voies biliaires elles-mêmes que la couleur réapparaît. En même temps les cellules de Kupffer arrêtent les pigments qui ont été élaborés dans les autres parties de l'organisme aux dépens de l'hémoglobine et qui sont arrivés déjà à l'état de bilirubine ou de biliverdine, ou qui sont restés à un stade antérieur de leur évolution.

Les recherches de Popper précisent par des études de pathologie expérimentale et d'anatomie pathologique les conclusions que nous venons de présenter. Chez les lapins dont on a lié le cholédoque ou chez les hommes atteints d'ictère par rétention, les canalicules sont remplis d'un liquide riche en biliverdine, les cellules hépatiques contiennent un pigment jaune, vraisemblablement un pigment biliaire imparfait et les cellules de Kupffer renferment des blocs homogènes verts, dépourvus de fer. Quand on examine le foie d'individus ayant succombé à des ictères sans obstacle, deux cas se présentent : ou bien il y a accumulation abondante de pigment jaune dans les cellules : le pôle biliaire est lésé et l'excrétion par les canalicules ne se produit plus ou se produit mal; ou bien et plus rarement les cellules hépatiques sont intactes; mais les cellules de Kupffer, multipliées et hypertrophiées, sont gorgées de pigment jaune : dans ce cas il y a une lésion du pôle sanguin des cellules hépatiques.

Quand on provoque chez le chien de l'ictère par injection de paratoluylènediamine, on voit, comme dans les cas d'ictère par rétention, les cellules de Kupffer remplies de blocs et de masses de coloration verte.

Ainsi dans les conditions pathologiques, qui exagèrent le fonctionnement normal, les cellules de Kupffer se remplissent de granulations jaunes, dépourvues de fer, ne verdissant pas sous l'influence du formol ou de l'alcool aiguisé d'acide chlorhydrique. C'est un pigment imparfait qui, s'il passe dans le sang, sera uni à l'albumine et donnera une diazo-réaction retardée; s'il passe dans les voies biliaires, il prendra des caractères du pigment normal.

Les cellules de Kupffer ont un double rôle : elles fabriquent un pigment biliaire plus ou moins parfait aux dépens de l'hémoglobine; elles arrêtent et modifient les pigments que les autres organes ont tirés du pigment sanguin. En tête des organes qui collaborent avec le foie à la production du pigment biliaire, il faut placer la rate.

Les globules rouges y sont détruits en abondance, comme l'avait constaté Kölliker dès 1847. Cette hémolyse porte sur les globules vieux et décrépits et s'étend même aux globules normaux. Pour bien étudier le processus il faut, comme l'a montré Florentin, examiner la rate des Batraciens et des Poissons; on y peut suivre la destruction des globules et la production du nouveau pigment qui sera transporté vers le foie. Chez les Mammifères et chez l'Homme, l'hémolyse est beaucoup moins marquée et, par conséquent, beaucoup moins visible. Mais elle augmente dans les cas d'ictère hémolytique; les cellules érythrophages sont plus nombreuses et plus actives, tandis

que se produit une infiltration de fer, une sidérose consécutive à l'hémolyse.

Le pigment sanguin, dépouillé de fer, est transformé par la rate en pigment biliaire. Le sang de la veine splénique contient, en effet, plus de bilirubine que le sang artériel, suivant la remarque d'Eppinger, dont les travaux ont été confirmés par Van den Bergh et Snapper, Rich et Bienhoff. D'après Bain et O. Weill on pourrait même y trouver de l'hémoglobine libre; mais ce résultat n'a pas été confirmé par Schœfer et H. Bénard.

L'extirpation de la rate a pour effet de diminuer la sécrétion biliaire (Pugliese). Plusieurs observations recueillies sur l'homme démontrent que la splénectomie fait rétrocéder ou disparaître certains ictères hémolytiques. C'est simplement peut-être en supprimant le principal foyer de l'hémolyse. Cependant les expériences de Pearce établissent que les sérums hémolytiques provoquent de l'ictère chez les animaux intacts, tandis qu'ils n'en font pas apparaître chez les animaux splénectomisés.

Le rôle de la rate ressort nettement des expériences que V. Nishikawa et Takagi ont pratiquées sur des rats. Ces animaux supportent mal la splénectomie et beaucoup succombent au bout de trois semaines. On constate alors une forte dilatation des capillaires hépatiques, une abondante destruction des globules rouges dont témoigne le fort dépôt de pigment ferrugineux dans les cellules de Kupffer. Chez les animaux qui survivent, se développe dans le foie, de la dixième à la quinzième semaine après l'opération, un tissu analogue au tissu splénique. A partir de ce moment le rôle phagocytaire des cellules de Kupffer diminue. Le tissu néoformé remplace la rate.

La destruction des globules rouges et la transformation de l'hémoglobine en un pigment identique ou analogue au pigment biliaire se produisent, avons-nous dit, dans les diverses parties du système réticulo-endothélial, et spécialement dans les ganglions, la moelle osseuse, les surrénales et l'hypophyse. Le rôle du poumon semble peu important, car de la bilirubine ne se produit pas quand on pratique la circulation réduite au système cœur-poumons. La moelle osseuse n'intervient guère dans les conditions normales ; le pigment sanguin qu'elle met en liberté étant aussitôt repris et contribuant à la formation des jeunes cellules. Après l'extirpation de la rate, son action serait très marquée; d'après Mann, la moelle osseuse deviendrait le principal centre de l'élaboration bilirubinique.

On a soutenu encore que du pigment biliaire peut se former à l'intérieur des vaisseaux, soit au contact des endothéliums vasculaires, soit par suite d'une hémolyse sanguine. A cette conception, développée par Whipple et Jones, on peut opposer quelques faits. En réduisant la circulation à la partie antérieure du corps, on n'obtient pas la transformation du pigment sanguin en pigment biliaire D'après Oppenheimer, on ne trouve pas de bilirubine dans le sang hémolysé laissé pendant 6 heures dans les vaisseaux d'un membre isolé. Ces deux séries de recherches tendent à réduire considérablement le rôle des endothéliums et, en même temps, le rôle des prétendus ferments qui agiraient dans le sang lui-même.

Froin admet que les globules rouges portent en eux-mêmes les éléments de leur destruction et de la transformation de l'hémoglobine en bilirubine. Il invoque, à l'appui de cette opinion, la formation locale de bilirubine à la suite des épanchements sanguins dans la plèvre ou dans le liquide céphalo-rachidien.

Les recherches de Rich et Bumstead ont porté sur du sang laqué qu'on conservait 7 jours tel quel ou après y avoir ajouté de la trypsine, ou de la trypsine et du glycose, ou après l'avoir ensemencé avec les bactéries de l'air ou avec des microbes hémolytiques (*Pneumococcus*, *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*). Au bout de ce temps la réaction de Van den Bergh fut négative. La réaction de Gmelin donna une coloration verte, mais une coloration atypique; or toute hémoglobine vieillie donne cette fausse réaction de Gmelin.

Il semble donc que la transformation du pigment ne puisse se faire dans les épanchements sanguins que si des cellules conjonctives ou endothéliales peuvent intervenir.

Pour continuer l'étude si intéressante de la formation du pigment biliaire, on a utilisé la méthode des circulations réduites et des circulations artificielles et on aurait vu se produire de la bilirubine en pratiquant des circulations artificielles à travers le foie, la rate ou la moelle osseuse.

Afin de préciser l'action du foie, on a cherché à déterminer ce qui se produit en dehors de l'organisme. Anthen, qui a inauguré ce genre de recherches, a constaté la formation d'un pigment, difficilement soluble dans l'alcool, insoluble dans l'eau, soluble dans le chloroforme et la lessive de soude. C'est le *pigment hépatique*, différent du pigment biliaire en ce qu'il ne donne pas la réaction de Gmelin. Cette transformation ne s'opère qu'en présence des hydrates de carbone (Klein, Hoffmann), c'est-à-dire du glycogène ou du glycose; les matières grasses sont absolument indifférentes. Pendant la transformation de l'hémoglobine, le glycogène, le glycose et l'albumine diminuent ou disparaissent. On a supposé qu'il s'agit d'une sorte de digestion cellulaire, d'un pouvoir inhérent à l'élément figuré. Mais le tissu hépatique, broyé et transformé en une bouillie dans laquelle le microscope ne révèle plus aucun élément figuré, continue à exercer son action et semble même agir plus énergiquement. Les modifications sont donc sous la dépendance d'une action chimique.

Dans des recherches récentes (1922), O. Weill opère avec le foie d'un chien, préalablement lavé. Il met la pulpe hépatique en contact avec une solution d'hémoglobine. Au bout de quelques jours, il trouve dans la masse pulpeuse du foie un pigment lipoïdique, le lipochrome, soluble dans le chloroforme, qui semble identique au pigment chloroformique de Dastre et Floresco; de la partie liquide il a pu isoler un pigment ferrugineux, soluble dans l'eau, qu'il désigne sous le nom de sidérochrome. En prolongeant l'expérience, il aurait obtenu du pigment biliaire et même de l'urobiline. On obtiendrait également du pigment biliaire en faisant pendant une heure une circulation artificielle à travers la rate (Ernst et Szappanyos).

Une dernière méthode expérimentale consiste à étudier le fonctionne-

ment des cellules, en en faisant des greffes, ou en les cultivant en dehors de l'organisme.

Carnot a eu recours au premier procédé et a constaté que des greffes intra-péritonéales de tissu hépatique se chargent de pigment biliaire.

Rich a fait des cultures artificielles de tissu mésodermique. En ajoutant des globules rouges, il a vu que ceux-ci sont saisis par les cellules en voie de développement. Dans leur intérieur apparaît du pigment biliaire, en même temps que se dépose un résidu ferrugineux.

Malgré quelques contradictions et quelques résultats discutables, il semble bien établi aujourd'hui que le pigment biliaire ou des pigments plus ou moins voisins du pigment biliaire et, comme lui, dépourvus de fer, peuvent se produire dans les diverses parties du système réticulo-endothélial, y compris les cellules de Kupffer. Adoptant le schéma proposé par Florentin (1), on peut admettre dans l'élaboration de la bilirubine, 4 étapes successives :

1re étape. — Les cellules du tissu réticulo-endothélial et surtout les cellules de la rate agissent sur l'hémoglobine et la transforment en une série de pigments, pourvus ou dépourvus de fer, donnant généralement naissance à une petite quantité de pigment biliaire, probablement de la biliverdine. Cette dernière substance sera reprise par les cellules hépatiques. Les autres pigments seront arrêtés par les cellules de Kupffer ;

2e étape. — Les cellules de Kupffer, aux dépens des pigments précédents et aux dépens de l'hémoglobine, fabriquent de la biliverdine ;

3e étape. — La biliverdine arrive dans les cellules hépatiques qui, par réduction, la transforment en un chromogène incolore ;

4e étape. — Le chromogène s'oxyde dans les canalicules biliaires pour former le pigment définitif, biliverdine ou bilirubine, suivant les espèces animales.

Pour apprécier l'influence des différents éléments qui collaborent à la formation du pigment biliaire, Lepehne a eu recours à la méthode du blocage. Il injecte aux animaux du collargol qui est saisi par les cellules du tissu réticulo-endothélial, y compris les cellules de Kupffer. Leur fonctionnement se trouve ainsi diminué ou supprimé. Dans ces conditions, la paratoluylène-diamine ne provoque que de très légers ictères; chez l'Oiseau, la formation du pigment biliaire n'est plus possible.

Rich critique ces expériences : les résultats en sont inconstants, car la méthode est infidèle. On n'arrive jamais à bloquer complètement les cellules du système réticulo-endothélial et leur surcharge en collargol ne prouve pas que leur fonctionnement soit aboli. Les expériences de Lepehne n'en sont pas moins intéressantes, parce qu'elles permettent de supposer que, dans les ictères anciens, un blocage analogue peut se produire, au moins chez certaines espèces animales. Voilà pourquoi, après ligature expérimentale du

(1) Florentin, Recherches expérimentales sur la biligénie pigmentaire normale et pathologique. *Thèse de Nancy*, juillet 1924.

canal cholédoque, on voit à la longue l'ictère diminuer et même disparaître.

Tous ces faits nous éloignent des conceptions simplistes de quelques pathologistes qui ont proposé d'admettre deux grandes variétés d'ictère et de décrire un ictère hépatogène, lié à la rétention du pigment consécutivement à une obstruction du canal cholédoque; et un ictère anhépatogène, dû à la transformation de l'hémoglobine en dehors du foie. Cette division, qui laisse de côté l'intervention du foie dans l'élaboration du pigment biliaire, ne semble pas cadrer avec les données physiologiques. Bien qu'il n'en ait pas le monopole, le foie est le principal formateur de bilirubine. Les expériences de Makino conduisent à admettre que la plus grande partie du pigment est élaborée par le foie dans les conditions normales, les autres cellules du système réticulo-endothélial n'en produiraient qu'un cinquième. Quand le foie est insuffisant, quand il est lésé ou quand il a été extirpé expérimentalement, des fonctions vicariantes se développent et le rôle des autres organes, de la rate et de la moelle des os, augmente considérablement.

Il semble, d'un autre côté, que la transformation de l'hémoglobine en bilirubine se fasse beaucoup plus rapidement dans le foie que partout ailleurs, cette constatation souligne l'importance de la glande hépatique, qui ne peut être considérée comme un simple filtre.

Toutes les tentatives qui ont été faites pour obtenir un ferment capable de transformer l'hémoglobine en pigment biliaire n'ont donné jusqu'ici que des résultats négatifs (1).

Le foie intervient encore pour régler la teneur du sang en bilirubine. Si ce pigment se trouve en excès, une élimination supplémentaire se produit. Mais en aucun cas, la proportion ne tombe au-dessous du taux normal. Ce fait conduit à supposer que l'excrétion de la bilirubine est réglée, comme celle des autres substances constituantes du sang, par un seuil. Il faut que le seuil soit dépassé pour que l'excrétion supplémentaire se produise.

Les dérivés de la bilirubine, hydrobilirubine et hématoporphyrine, qui prennent naissance dans l'intestin, sont résorbés par la veine porte et arrêtés par le foie. Ils passeront dans l'urine en cas d'insuffisance hépatique. Nous trouvons ici un nouvel exemple de la collaboration du foie et du rein. Quand la barrière hépatique est insuffisante, l'élimination se fait par la voie rénale et l'urine emporte au dehors le pigment normal ou ses dérivés, bilirubine, urobiline, hématoporphyrine. Mais les glandes ne sont pas de simples filtres, leur action est plus complexe; dans un grand nombre d'ictères, le pigment du sang est de la biliverdine; le pigment de l'urine est au contraire de la bilirubine. La transformation s'est produite dans le rein qui a exercé ainsi son pouvoir réducteur.

Le rein est encore capable de rompre les complexes formés par le pigment biliaire avec les albumines du sang; il met la bilirubine en liberté et l'élimine par l'urine.

(1) On trouvera un excellent exposé des travaux sur l'origine et la formation du pigment biliaire avec une bibliographie détaillée dans l'article de A. R. Rich, The formation of bile pigment. *Physiological Reviews*, 1926, V, 182-224.

Transformations des pigments biliaires. — Une réduction opérée par les bactéries transforment dans l'intestin le pigment biliaire en un pigment nouveau, la *stercobiline*, qui est analogue, sinon identique, à l'*urobiline*. Une nouvelle réduction donne naissance à un chromogène incolore, l'*urobilinogène*. Ce dernier corps se rencontre également dans la bile et dans l'urine. Il est identique au mésobilirubinogène primitivement dénommé hémibilirubine, que Fischer a obtenu par réduction ménagée de la bilirubine en présence de l'amalgame de sodium. C'est un corps cristallin bien défini, qui a pour formule $C^{33}H^{44}N^{4}O^{6}$. Il s'oxyde facilement à l'air et se transforme ainsi en urobiline.

L'urobiline est une poudre d'un brun-rouge, peu soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool, le chloroforme, les acides acétique et sulfurique. Elle se comporte comme un acide faible et donne des composés alcalins que précipitent les sels de zinc, de plomb et de cuivre. Les solutions d'urobiline additionnées d'un sel de zinc deviennent fluorescentes.

Le spectre de l'urobiline est caractéristique. En solution acide, dans l'urine par exemple, elle donne une bande d'absorption très nette dans la partie droite du vert entre les lignes *b* et F ; la bande s'affaiblit quand on ajoute de l'ammoniaque ; elle se rétablit et recule vers la gauche par l'addition d'un sel de zinc.

On admet que, dans les conditions normales, l'urobiline a pour origine exclusive la bilirubine ou la biliverdine déversée dans l'intestin, le travail réducteur des bactéries transformant le pigment biliaire en urobiline, puis en urobilinogène. Chez le nouveau-né, le méconium, quoique riche en pigment biliaire, ne renferme pas d'urobiline, ce qui semble démontrer le rôle des microbes dans le développement de cette substance.

Opérant sur des chiens, Adler a reconnu que l'urobilinurie augmente après les repas de viande. Les graisses ont peu d'influence ; les hydrates de carbone sont sans action.

L'urobiline intestinale, passant dans la circulation, arrive au foie qui en retient une certaine quantité et la ramène probablement à l'état de bilirubine.

Si l'on opère sur un chien dont la bile s'écoule entièrement au dehors, on ne trouve pas d'urobiline dans le liquide. Si l'animal lèche sa plaie, ou s'il ingère de la bile, l'urobiline reparaît.

Les expériences faites sur la grenouille ne sont pas moins démonstratives. L'urobiline introduite dans l'intestin est retenue par le foie : si on extirpe la glande, elle passe dans l'urine.

Le pouvoir d'arrêt du foie diminue dans de nombreuses conditions pathologiques. Chez les chiens qui ont ingéré pendant un certain temps de fortes doses d'alcool éthylique ou d'alcool amylique, chez ceux qui sont intoxiqués par le phosphore ou la toluylènediamine, le foie devient incapable d'arrêter l'urobiline qui prend naissance dans l'intestin, et qui est absorbée par la veine porte ; aussi passe-t-elle en abondance dans la bile et dans les urines. Landsberg et Falta, Hogler et Knobloch, ont proposé d'étudier le fonctionnement du foie en évaluant l'urobilinurie consécutive à

l'ingestion de bile sèche. Les résultats ont été discordants, le foie malade pouvant encore arrêter l'urobiline. Retzlaff, Lepehne, dénient toute valeur à cette méthode.

L'altération hépatique a une autre conséquence, non moins importante : le foie malade produit de l'urobiline. Sur les animaux porteurs de fistule et intoxiqués par les différentes substances que nous avons indiquées, la bile, alors même qu'elle s'écoule au dehors en totalité, renferme de l'urobiline et cette substance est assez abondante pour passer dans l'urine. Ces expériences dues à Fischler semblent démontrer, conformément à l'opinion soutenue depuis longtemps par Hayem, que l'urobiline est un pigment du foie malade.

On sait, en effet, que l'urobilinurie est fréquente au cours des affections hépatiques les plus diverses, dans les cirrhoses, les ictères ; qu'elle s'observe dans les maladies fébriles, dans les infections et les intoxications qui provoquent l'hémolyse.

Pour expliquer l'urobilinurie pathologique, les hypothèses sont nombreuses. Cinq méritent d'être discutées :

1° L'urobilinurie pathologique s'expliquerait par une inaptitude du foie à retenir l'urobiline d'origine intestinale ;

2° Elle serait due à un trouble fonctionnel du foie, qui fabriquerait de l'urobiline : aussi a-t-on pu dire que l'urobiline est le pigment du foie malade ;

3° L'urobiline prendrait naissance dans tous les tissus de l'organisme qui transformeraient la bilirubine ou même l'hémoglobine ; le foie ne ferait qu'éliminer cette substance. C'est étendre à l'urobiline la théorie qu'on veut faire prévaloir pour la bilirubine ;

4° La transformation s'opérerait dans le sang. Au cours des ictères hémolytiques, l'urine contient rarement de la bilirubine, mais renferme souvent de l'urobiline. Celle-ci serait d'origine hémolytique et se produirait sans l'intervention du foie (Widal, Abrami, Brulé) ;

5° L'urobiline prendrait naissance dans le rein aux dépens de la bilirubine contenue dans le sang : elle serait la conséquence de la cholémie.

Contrairement à ce qui a lieu dans les conditions normales, l'ingestion de sucre augmente l'urobilinurie. Filinski a basé sur ce fait une méthode d'exploration clinique ; il fait prendre 150 gr. de miel dans 300 gr. d'infusion de thé ; si les fonctions hépatiques sont troublées, l'urobiline urinaire augmente de 4 à 10 heures après ce repas d'épreuve. Les résultats obtenus par ceux qui ont repris cette étude sont assez discordants.

Les faits sont tellement contradictoires qu'il est difficile de conclure. La théorie hématogène a rallié dans ces dernières années de nombreux partisans. Elle s'appuie sur les constatations faites dans les vieux foyers hémorragiques. On y trouve souvent de l'urobiline en même temps qu'un pigment analogue à la bilirubine. Le fait est intéressant, mais on objecte la fréquence de l'urobiline dans les épanchements pleuraux et dans le liquide céphalo-rachidien, même quand ils ne contiennent pas de sang (Carré). C'est que

tous ces épanchements surviennent chez des malades atteints d'affections hépatiques, des alcooliques le plus souvent. L'urobiline produite en excès diffuse facilement et se retrouve dans les épanchements les plus divers, qu'ils soient ou non hémorragiques.

A côté de l'urobiline, se produisent dans l'intestin, aux dépens des pigments biliaires, des *porphyrines*, substances d'un rouge violacé, solubles dans l'alcool, insolubles dans l'eau, solubles dans les liquides alcalins ou acides. La solution acide donne au spectroscope deux bandes d'absorption, une à gauche de D, l'autre, plus foncée, entre D et E. La solution alcaline donne quatre bandes. Ces porphyrines sont des corps fluorescents qui exercent une action toxique sous l'influence de la lumière.

On a divisé les porphyrines naturelles en trois groupes :

1° La *coproporphyrine*, qui se trouve dans le méconium, dans la bile. dans les fèces et dans l'urine ; elle augmente sous l'influence de l'intoxication saturnine.

2° L'*uro-porphyrine*, qui est surtout abondante dans les empoisonnements par le sulfonal et le trional ; on en décèle alors dans l'urine et même dans la bile (Fabre et Simonnet);

3° La *porphyrine chloroformo-soluble* qui se trouve dans les matières, surtout en cas d'alimentation carnée.

Dans les conditions normales, les porphyrines sont partiellement résorbées dans l'intestin et amenées au foie qui les arrête et les transforme. Des traces s'en échappent qui sont éliminées par le rein. La proportion en est faible : l'urine n'en contient que 0 mgr. 5 par litre. On en trouve 2 mgr. dans 100 gr. de matières fécales fraîches.

Quelques observations cliniques, d'ailleurs peu nombreuses, ont démontré l'existence d'une porphyrinurie pathologique qu'on a pu reproduire expérimentalement. Elle s'observe dans les conditions les plus diverses : affections hépatiques ; sécrétion exagérée de pigment biliaire ; empoisonnement par le sulfonal, le trional, le phosphore ; à la suite d'hémorragies.

Puisque le pigment biliaire provient de l'hémoglobine et que, contrairement à cette substance, il ne contient pas de fer, on est conduit à se demander ce que devient ce métal.

En parlant de la constitution chimique du foie, nous avons déjà dit que son parenchyme, complètement débarrassé de sang, contient du fer, combiné à diverses substances organiques.

La bile renferme aussi du fer ; mais la quantité en est très variable ; chez l'homme, elle oscille de 0,04 à 0,1 p. 1.000 (Young); chez le bœuf, de 0,03 à 0,06; chez le chien, de 0,06 (Hoppe-Seyler) à 0,16 (Young). D'après Dastre on observerait, d'un jour à l'autre, de grandes irrégularités pouvant aller du simple au double, alors même que l'alimentation reste identique. Chez le chien, Hamburger et Dastre ont trouvé que la quantité éliminée chaque jour varie de 0 mgr. 09 à 0,14 par kgr.

Rappelons encore que le fer introduit en excès dans l'organisme s'élimine en grande partie par la bile.

ACIDES ET SELS BILIAIRES

On trouve dans la bile deux acides organiques, les acides *glycocholique* et *taurocholique*. Ces deux corps chauffés en présence des acides ou des alcalis, se dédoublent, donnant de l'acide cholalique et du glycocolle ou de la taurine. Les réactions sont identiques dans les deux cas :

$$\underset{\text{acide glycocholique}}{C^{26}H^{43}NO^6} + H^2O = \underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^5} + \underset{\text{glycocolle}}{C^2H^5NO^2}$$

$$\underset{\text{acide taurocholique}}{C^{26}H^{45}NSO^7} + H^2O = \underset{\text{acide cholalique}}{C^{24}H^{40}O^5} + \underset{\text{taurine}}{C^2H^7NSO^3}$$

Les acides tauro et glycocholiques se trouvent à l'état de sels de soude et, chez les poissons de mer, à l'état de sels de potasse; chez les tortues, qu'elles vivent dans l'eau salée ou l'eau douce, ce sont aussi des sels de potasse.

L'*acide cholalique* qui forme le noyau des acides biliaires, n'a pas la même composition chez tous les animaux : la formule que nous avons donnée est celle de l'acide cholalique de l'homme, acide anthropocholalique (Bayer). Chez le bœuf, la formule est $C^{25}H^{42}O^4$ (acide choléique); chez le porc (acide hyocholalique) $C^{25}H^{40}O^4$; chez l'oie (acide chénocholalique) $C^{27}H^{44}O^4$. Tous ces acides se combinent de la même façon avec le glycocolle et la taurine.

L'acide cholalique est un acide monobasique, se rapprochant par sa constitution de la cholestérine. Comme la cholestérine il est formé de trois anneaux benzéniques et d'un anneau pentagonal (v. p. 68). A un des anneaux benzéniques se soude une chaîne latérale en C^5 supportant la fonction acide :

$$CH^3 - \underset{|}{CH} - CH^2 - CH^2 - COOH.$$

L'acide cholalique contient trois fonctions alcool, une fonction alcool secondaire (CHOH) et deux fonctions alcool primaire (CH^2OH). On lui rattache actuellement 61 dérivés.

Par oxydation l'acide cholalique donne toute une série de corps : acide dihydrocholique $C^{24}H^{34}O^5$, acides bilianique et isobilianique $C^{24}H^{34}O^8$, acide cilianique $C^{20}H^{28}O^8$. Par déshydratation, il donne la *dyslysine* $C^{24}H^{36}O^3$, sorte de résine insoluble dans l'eau et dans l'alcool, peu soluble dans l'éther, qui se retrouve dans les excréments.

L'*acide glycocholique*, le plus abondant chez l'homme et chez les herbivores, se présente sous l'aspect d'aiguilles soyeuses, solubles dans 330 parties d'eau à 20°, très solubles dans l'alcool, insolubles dans l'éther. Son pouvoir rotatoire est :

$$[\alpha]_D = +27^0 6.$$

L'*acide taurocholique* représente, d'après Hammarsten, 13,1 p. 100 des acides biliaires, chez l'homme; mais, les variations individuelles sont nombreuses, et, dans quelques cas, cet acide peut faire défaut (Jacobson). C'est, au contraire, le plus important chez les carnassiers; c'est le seul qu'on trouve dans la bile du chien. Sa formation est en rapport avec l'alimentation carnée, qui fournit le soufre entrant dans la molécule.

Il se présente sous forme de fines aiguilles déliquescentes, solubles dans l'alcool et dans l'eau. Son pouvoir rotatoire semble varier suivant l'animal dont il provient. C'est ainsi qu'il est dextrogyre chez le bœuf $[\alpha]_D = + 24,5$ et lévogyre chez le chien $[\alpha]j = - 25$.

Dans le dédoublement des acides biliaires, outre l'acide cholalique, on voit se produire des acides dont quelques-uns peuvent avoir un certain intérêt.

Signalons l'*acide choléique* ($C^{25}H^{42}O^4$), l'*acide fellique* ($C^{23}H^{40}O^4$) et l'*acide lithofellique* ($C^{20}H^{36}O^4$). Ce dernier forme souvent, chez les ruminants, des calculs que l'on trouve dans la panse ou dans les intestins; c'est lui qui constitue avec l'*acide litholitique* $C^{30}H^{72}O^6$ la plus grande partie des bezoards orientaux.

Il est facile d'extraire les sels biliaires. Dans ce but la bile est mélangée à du charbon animal et évaporée au bain-marie jusqu'à siccité. On pulvérise la masse solide ainsi obtenue; on l'épuise par l'alcool bouillant, puis on précipite les sels biliaires par de l'éther. On obtient ainsi de beaux cristaux blancs : c'est la préparation connue sous le nom de « bile cristallisée de Platner ».

Quand les liquides utilisés ne sont pas anhydres, la masse qui précipite est jaune. On la purifie en la redissolvant dans l'alcool absolu et en la précipitant par l'éther anhydre.

Ainsi préparés les sels biliaires donnent une réaction souvent considérée comme caractéristique. C'est la réaction de Pettenkoffer.

A 10 ou 20 cmc. de liquide, on ajoute 5 gouttes d'une solution de sucre de canne à 10 p. 100, puis on verse lentement sur la paroi du verre un demi-volume (5 ou 10 cmc.) d'acide sulfurique concentré. Cet acide tombe au fond du vase et, à la limite de séparation des deux liquides, on voit se développer une coloration rouge-violet. En mélangeant les deux couches lentement pour éviter une élévation de température ou mieux après avoir plongé le tube d'expérience dans de l'eau froide, on obtient une couleur pourpre, dichroïque.

On peut remplacer le sucre par une solution de furfurol au 1/1.000 (Mylius). La réaction est semblable à la condition d'introduire un peu plus d'acide sulfurique.

Au lieu d'acide sulfurique, on peut employer l'acide phosphorique sirupeux. La réaction se produit quand on chauffe le mélange.

La réaction de Pettenkoffer s'obtient avec tous les sels et acides biliaires et avec leurs dérivés, sauf avec ceux obtenus par oxydation. Mais elle n'est pas spécifique. Beaucoup d'autres substances donnent une réaction, sinon identique, du moins analogue.

Quand les sels biliaires se trouvent dans un liquide contenant diverses substances organiques, la réaction de Pettenkoffer n'est plus utilisable. Si on veut les caractériser dans l'urine, on observe sous l'influence de l'acide sulfurique, une coloration brune, presque noirâtre, qui rend l'appréciation impossible. Il faut alors pratiquer une extraction suivant le procédé indiqué par Platner, l'opération est longue et ne donne pas d'aussi bons résultats qu'avec la bile. Aussi a-t-on cherché d'autres méthodes. On s'est appuyé sur la propriété que possèdent les sels biliaires d'abaisser la tension superficielle de l'eau et, par conséquent, de l'urine. Cet abaissement se poursuit en fonction du taux de ce sel suivant une courbe régulière qui tend vers une limite. L'action abaissante du taurocholate est plus faible que celle du glycocholate. Voici quelques chiffres empruntés au travail de Doumer :

Taurocholate de soude.	Tension superf.	ABAISSEMENT trouvé.	ABAISSEMENT calculé.
—	—	—	—
1 décigr. p. 1.000	970	30	27
3 — —	927	73	70
6 — —	884	116	116
12 — —	836	164	164
15 — —	820	180	181

Pour apprécier la tension superficielle on a souvent recours à la réaction de Hay. De la fleur de soufre projetée sur de l'urine ne contenant pas de sels biliaires, surnage en formant un voile à la surface. Si le liquide contient des sels biliaires, elle tombe plus ou moins vite et plus ou moins abondamment au fond du récipient.

Cette réaction, malgré sa simplicité apparente, est d'une appréciation assez délicate ; on a proposé de la remplacer par la stalagmométrie. Il suffit de se servir du compte-gouttes de Duclaux qui donne 100 gouttes par 5 cmc. avec l'eau distillée. On déterminera la tension superficielle de l'urine d'après l'équation :

$$T_n = 1.000 \times \frac{A}{N} \times D$$

où 1.000 représente conventionnellement la tension superficielle de l'eau distillée ; A le nombre de gouttes que donne l'eau distillée ; N le nombre de gouttes que fournit l'urine de densité D. En pratique, cette densité peut être fixée une fois pour toutes à 1.015.

Avec cette méthode, Gilbert, Chabrol et Bénard ont pratiqué des déterminations chez une centaine de malades. Ils ont trouvé que, pour les tensions très abaissées, entre 700 et 850, il y avait 31 hépatiques avérés, soit 90 p. 100. La proportion était de 60 p. 100 avec les tensions moyennes de 850 à 900 et 32 p. 100 avec les tensions de 900 à 1.000.

Ainsi l'abaissement de la tension superficielle constitue un signe de présomption en faveur d'une élimination des sels biliaires par l'urine, mais

rien de plus. Car il est beaucoup d'autres substances qui sont capables de produire des modifications analogues. H. de Waele a trouvé la réaction positive chez des malades qui n'avaient aucun trouble hépatique probable. La proportion atteindrait de 50 à 100 p. 100 chez les tuberculeux.

Pour doser les acides biliaires dans le sang, Szilard conseille de traiter le sang ou le sérum par l'alcool; à l'extrait alcoolique on ajoute de l'éther qui précipite les sels biliaires; on redissout dans l'eau et on précipite par le chlorure ferrique. Le fer est fixé en quantité proportionnelle à la teneur en sels biliaires; le dosage se fait au colorimètre au moyen de l'acide sulfosalicylique.

Origine des acides biliaires. — Nous avons dit que l'*acide cholalique*, noyau de tous les acides biliaires, semble provenir de la *cholestérine*. La parenté chimique est indéniable, mais les expériences ont donné des résultats contradictoires. Cylharz, Fuchs et von Furth ont vu l'ingestion de cholestérine augmenter la teneur de la bile en sels biliaires. Mais Foster, Hoople et Whipple n'ont obtenu que des résultats négatifs.

Le *glycocolle* est abondamment répandu dans l'organisme où il prend naissance avec la plus grande facilité; mais il ne se trouve jamais à l'état libre. C'est un acide aminé ayant pour formule $CH^2.NH^2.COOH$, dérivant de l'acide acétique $CH^3.COOH$. Il est, comme le montre la formule, à la fois acide et base et c'est à ce dernier titre qu'il se combine à l'acide cholalique. La *taurine* dérive de la *cystéine* qui provient elle-même de la *cystine* ou acide diaminodithiodilactique, le seul acide aminé de l'économie qui contienne du soufre. Friedmann a réussi à transformer la cystéine en taurine. A un chien, porteur d'une fistule biliaire, Bergmann fait avaler de la cystine, la quantité de taurine n'augmente pas, mais elle s'élève s'il donne en même temps du cholate de soude. En opérant sur le lapin, Wohlgemuth a reconnu que l'introduction de la cystine amène l'accumulation du soufre dans le foie et une élimination plus abondante de cette substance par la bile.

C'est dans l'alimentation que l'organisme trouve les éléments nécessaires à la formation des sels biliaires. Un repas riche en viande augmente, chez le chien, la teneur de la bile en taurocholate. Le jeûne diminue l'élimination de l'acide cholalique, en même temps qu'il abaisse l'élimination de l'azote par l'urine. La reprise de l'alimentation azotée n'amène pas aussitôt le retour à la normale. Il faut que l'organisme comble au préalable ses déficits.

Lieu de production des acides biliaires. — Pour déterminer le lieu de production des acides biliaires, on a fait des expériences analogues à celles que nous avons rapportées en traitant des matières colorantes.

On s'est adressé à l'histologie. Baum a montré que les cellules hépatiques du cheval donnent la réaction de Pettenkoffer. Mais, outre que cette réaction n'est pas caractéristique, on peut toujours objecter que la bile a pénétré dans les cellules par un simple phénomène de diffusion.

Sans être absolument convaincantes, les expériences de Schmulewitsch et Aspne sont pas dépourvues d'intérêt. Elles sont d'ailleurs confirmées par

celles de Carracido, qui a utilisé, comme les auteurs précédents, la méthode des circulations artificielles, et a constaté une production d'acides biliaires.

On doit attacher une certaine importance aux recherches poursuivies sur des animaux dont on a enlevé le foie. Chez la grenouille, la ligature du canal cholédoque est rapidement suivie du passage des sels biliaires dans le sang ; or, le résultat est toujours négatif quand on cherche ces sels, après extirpation du foie, même quand la survie a été fort longue et a atteint 14 ou 20 jours.

En opérant sur des Oiseaux, Minkowski et Naunyn ont trouvé des acide biliaires dans le sang et les tissus, si l'extirpation du foie était partielle; ils n'en ont pas décelé, si elle était totale.

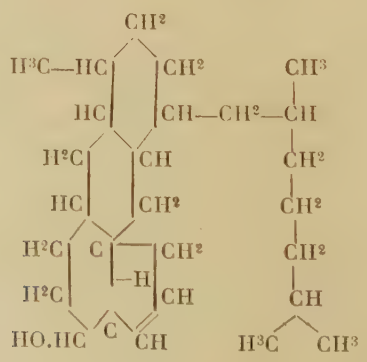
Chez les Mammifères dont on a restreint le fonctionnement du foie en pratiquant une fistule d'Eck, la sécrétion du taurocholate diminue de moitié, en même temps d'ailleurs que la formation du pigment biliaire. Foster, Hooper et Whipple, à qui nous devons ces recherches, ont constaté encore que l'injection d'hémoglobine provoque moins facilement l'ictère que chez les chiens normaux.

Une dernière méthode consiste à étudier les modifications qui se passent en dehors de l'organisme. Les expériences de Anthen, Kallmeyer, Klein, Hoffmann ont démontré qu'au contact des cellules hépatiques, ou de leur protoplasma, il se produit, aux dépens de l'hémoglobine et des albumines du sérum, non seulement des pigments hépatiques, mais aussi des sels biliaires. Tous ces phénomènes n'ont lieu qu'en présence d'hydrates de carbone, glycogène ou glycose.

CHOLESTÉRINE

Découverte dans la bile par Conradi, en 1775, dénommée par Chevreul, en 1823, la *cholestérine* est considérée comme un lipoïde aphosphoré, ayant pour formule globale $C^{27}H^{46}O$.

Elle est formée par trois noyaux benzéniques et un noyau pentagonal soudés entre eux. La formule de structure la plus probable est celle qu'a proposée Windaus.



La cholestérine renferme un groupe alcool secondaire CHOH, ce qui lui a valu, dans la nomenclature moderne, la dénomination de *cholestérol*. Ce groupe alcoolique lui permet de former des éthers avec des acides, le plus souvent des acides gras élevés (palmitique, stéarique, oléique). Le foie élabore un ferment ayant la propriété de dédoubler les éthers cholestériques.

La cholestérine se présente sous l'aspect de cristaux blancs, brillants, légers et soyeux, doux au toucher. Elle est insoluble dans l'eau et l'alcool froid, soluble dans 5 à 9 parties d'alcool bouillant, dans l'éther, le chloroforme, les huiles grasses, les solutions de sels biliaires. Elle cristallise avec une molécule d'eau en lamelles rhomboïdales.

Une solution chloroformique de cholestérine additionnée d'acide sulfurique concentré se colore en rouge. Si l'on ajoute à la solution chloroformique 1/5 de son volume d'anhydride acétique, puis goutte à goutte de l'acide sulfurique, on observe une série de teintes, rose, violette, bleue et finalement verte. Cette teinte verte est suffisamment stable pour permettre de faire un dosage.

La solution alcoolique de cholestérine additionnée d'un peu de méthylfurfurol et d'acide sulfurique prend comme les solutions d'acides biliaires une coloration rouge-groseille.

Considérée longtemps comme un simple produit de désassimilation, provenant du cerveau et capable de déterminer par sa rétention des accidents graves, la cholestérine semble jouer un rôle physiologique important. Elle est abondamment répandue dans les tissus animaux, tissu nerveux, rate, foie, ovaire, globules rouges et blancs, ainsi que dans les tissus végétaux (phytostérine).

Le sérum sanguin de l'homme en contient de 1,2 à 1,8 p. 1.000, soit en moyenne 1,5. De cette quantité le quart est libre : le reste forme des éthers avec l'acide oléique et l'acide palmitique. Dans les globules la proportion est plus élevée, mais la cholestérine est libre en totalité. Voici les moyennes obtenues chez quelques animaux :

	Sérum.	Globules rouges.
Bœuf	1,24	3,38
Chien	0,68	1,70
Lapin	0,55	0,72

Les globules blancs contiennent 4 à 5 fois plus de cholestérine que les globules rouges. La plus grande partie provient de l'alimentation. Il est donc important, pour l'établissement du régime, de connaître la richesse des diverses substances alimentaires. D'après Grigaut, on trouve pour 1.000 parties de substances fraîches, 0,6 à 0,8 dans la viande; 2,5 dans le foie de veau; 28 dans le ris; 35 dans le rognon; 20 dans la cervelle; 20 dans le jaune d'œuf. Suivant le régime prescrit, on observera des variations de la cholestérinémie; mais ces variations sont assez restreintes; la teneur en cholestérine ne s'élève guère au-dessus de 2 p. 1.000 et ne tombe pas au-dessous de 1,2.

Les variations consécutives aux modifications fonctionnelles et aux troubles pathologiques de l'organisme sont plus marquées.

La vie génitale exerce une influence considérable sur la cholestérinémie qui augmente sous l'influence de la menstruation et plus encore sous l'influence de la gestation. Durant les 7 premiers mois, le taux de la cholestérine ne dépasse guère 2 p. 1.000; dans les deux derniers mois, elle peut atteindre 2,45 pour revenir progressivement à la normale au bout de 2 mois et demi.

L'influence des maladies n'est pas moins importante. Dans les infections graves, la proportion de la cholestérine baisse pendant la période d'état, pour augmenter plus ou moins rapidement après la chute de la température. Cette évolution est très nette dans la pneumonie: à la période d'état le taux de la cholestérine peut tomber à 0,5.

Chauffard et Grigaut ont montré que, dans la fièvre typhoïde, la cholestérine diminue pendant le premier septenaire pour s'élever à 3 p. 1.000 après la défervescence. En règle générale, la courbe de la cholestérinémie suit une marche inverse de la courbe thermique.

Les affections chroniques exercent une influence non moins intéressante. Si les néphrites aiguës ne modifient pas le taux de la cholestérine, les néphrites chroniques le font monter : il peut s'élever à 15 p. 1.000, sans qu'il y ait de rapport entre la cholestérinémie et l'hypertension.

Le diabète amène une lipémie quelquefois énorme : on a trouvé jusqu'à 270 p. 1.000 de graisse dans le sang (Frugoni). Mais la cholestérinémie varie peu d'après Chauffard. Au contraire, Rouzaud la trouve dans les deux tiers des cas entre 2 et 2,5 p. 1.000.

Les affections hépatiques ne provoquent de l'hypercholestérinémie que lorsqu'elles déterminent un obstacle à l'écoulement de la bile. C'est ce qui se produit dans les ictères par rétention; l'excès de cholestérine peut expliquer l'augmentation de la résistance globulaire aux agents hémolytiques. Au cours des cirrhoses, la cholestérine n'augmente pas; elle diminue même à la fin de la vie. Dans le xanthélasma, on trouve constamment une augmentation de la cholestérine jusqu'à 5 et 6 p. 1.000, en même temps d'ailleurs qu'une augmentation des autres lipoïdes. C'est dans certaines formes de lithiase biliaire qu'on a obtenu les chiffres les plus élevés, jusqu'à 8 p. 1.000.

En se basant sur des observations cliniques et sur des examens anatomiques, on admet que la cholestérine se forme dans les capsules surrénales, dans l'ovaire et spécialement dans les corps jaunes. Le foie pourrait aussi jouer un rôle dans la production de cette substance.

Les recherches d'Abelous conduisent à des conclusions différentes. En injectant dans le duodénum une solution d'acide chlorhydrique à 4 p. 1.000, on observe une augmentation de la cholestérine du sang. L'injection intraveineuse de sécrétine produit le même effet. C'est la rate qui, dans ce cas, intervient. Après l'ablation de cet organe, la sécrétine ne produit plus rien. Le rôle de la rate est mis en évidence par d'autres recherches : l'analyse

chimique démontre que le sang de la veine splénique contient plus de cholestérine que le sang artériel.

Dans la pulpe splénique, placée à l'étuve après adjonction de 2 p .100 de fluorure de sodium pour empêcher les putréfactions, le taux de la cholestérine s'élève.

La rate joue, on le voit, un rôle important dans la production de la cholestérine, qu'elle formerait en unissant de l'acide cholalique avec des savons, grâce à un ferment qui passe dans l'extrait aqueux de la rate.

Le foie, le système nerveux fabriqueraient aussi de la cholestérine, mais en petite quantité, tandis que les surrénales, la thyroïde, le rein, les ovaires, les glandes génitales et les muscles, ainsi que le sang, serviraient à la détruire. D'après Abelous et Soula, le poumon intervient dans la fixation et la destruction de la cholestérine, comme on le démontre en dosant comparativement cette substance dans le sang du cœur droit et dans le sang du cœur gauche : la différence est en moyenne de 0,259. Le poumon arrête donc une grande quantité de cholestérine. Mayer et Schæffer ont reconnu que son parenchyme en contient une forte proportion, mais il n'y a pas seulement accumulation, il y a destruction. Abelous et Soula le démontrent en mettant de la cholestérine en contact avec du tissu pulmonaire. Si à 100 gr. de poumon (comptés d'après l'extrait sec) on ajoute 1,990 de cholestérine, on trouve, au bout de 24 heures, 0,625 et, au bout de 48 heures, 0,315.

La cholestérine s'élimine par la bile. On n'en trouve que des traces dans l'urine. La proportion est de 0,19 à 0,39 dans la bile recueillie sur le chien, au moyen d'une fistule; dans la vésicule biliaire elle s'élève à 1,1 et 1,3 (Doyon et Dufourt). Chez l'homme, on a trouvé dans la bile qui s'écoulait par une fistule, 0,45 (Robson), 0,24 à 0,60 (Bacmeister), 0,6 à 1,6 (Hammarsten), 0,85 et 1,65 (Bonanni). Dans la vésicule, la quantité est plus forte ; 1,6 à 2,6 (Frerichs), 1,58 (Mc Nee), 1,5 à 1,6 (Grigaut), 2,5 (Trifanowsky). Chez l'enfant la proportion est plus élevée : 3,4 d'après Baginski et Sommerfeld. Ces résultats ont fait admettre qu'une certaine quantité de cholestérine est sécrétée par la vésicule (Naunyn, Doyon et Dufour, Kausch), ce qui est nié par Röhmann, Aschoff, Bacmeister.

En 24 heures, la bile déverse dans l'intestin de 6 à 7 gr. de cholestérine. Une partie est attaquée par les microbes et éliminée par les matières fécales à l'état de *dyshydrocholestérine*, encore dénommée *stercorine* (Flint), *excrétine* (Marcet), *coprostérine* ou *coprostérol* (Bondzynski et Humnicki). C'est une substance fusible à 100° et ayant un pouvoir rotatoire dextrogyre (la cholestérine est levogyre). Elle possède une fonction alcool secondaire et semble avoir pour formule $C^{27}H^{48}O$.

Une certaine quantité de cholestérine est absorbée dans l'intestin et semble jouer un rôle protecteur important. Il est démontré, en effet, que la cholestérine possède le pouvoir d'empêcher l'action hémolytique d'un grand nombre de substances, notamment des savons. Ceux qui s'absorbent pendant la digestion sont mis, grâce à la cholestérine, dans l'impossibilité de dissoudre les globules rouges.

Le *pouvoir antihémolytique* de la cholestérine dépend du groupement alcoolique OH. Voilà pourquoi les éthers de la cholestérine dans lesquels ce groupement est uni à un radical d'acide sont dépourvus d'action protectrice. Celle-ci s'explique facilement quand il s'agit de savons, par la formation d'un éther inoffensif : l'oxydrile alcoolique se combinant à l'acide gras. Pour les venins, les extraits de vers intestinaux, les hémolysines bactériennes, le mécanisme est moins bien connu, mais l'effet protecteur est incontestable. La cholestérine ne modifie pas le pouvoir hémolytique des sels biliaires.

Le foie ne sert pas seulement à éliminer la cholestérine. Nous avons déjà dit qu'il est capable d'en fabriquer. Cette substance augmente, en effet, dans les ictères, alors même qu'il n'y a pas obstacle au cours de la bile, par exemple dans les ictères qu'on provoque expérimentalement au moyen de la toluylènediamine. C'est à cette surproduction de cholestérine qu'on rattache l'augmentation de la résistance globulaire, constatée dans les ictères par rétention.

Calculs biliaires. — Quand le sang est surchargé de cholestérine, après un régime mal compris; après des fatigues excessives qui semblent mobiliser les réserves contenues soit dans les surrénales, soit dans la rate; à la suite des grossesses ou à la convalescence de la fièvre typhoïde, son excrétion par la bile augmente. L'excès de cholestérine peut se déposer dans la vésicule et se conglomérer, donnant naissance à des calculs durs et solides, dont la coupe montre une cristallisation radiée caractéristique, contenant jusqu'à 98 p. 100 de cholestèrine. Ces calculs qui peuvent atteindre un volume considérable ne sont jamais très nombreux; bien souvent la vésicule n'en renferme qu'un.

En face de cette lithiase qui est liée à l'hypercholestérinémie, diathèse cholestérinique d'Aschoff, il faut placer les calculs d'origine infectieuse, qui sont multiples, petits, friables et fortement colorés. Ils sont constitués par un précipité de bilirubinate de calcium auquel s'ajoutent, en petite quantité, de la cholestérine et du carbonate de calcium. Ces substances se déposent sur un squelette protéique, au milieu duquel on trouve de nombreuses cellules desquamées et souvent des microbes.

Une troisième variété de calculs est constituée par des dérivés des pigments normaux. C'est ainsi qu'on a recueilli chez les Bovidés des calculs de choléprasine.

On a encore trouvé chez les mêmes animaux des calculs biliaires renfermant une substance analogue ou identique à la carotine.

Pour expliquer la formation des calculs diathésiques, on a admis que l'excès de cholestérine, contenu dans le sang, est excrété par la vésicule. Mais les analyses chimiques démontrent que, dès les canaux hépatiques, la bile est chargée de cholestérine. Cette substance peut alors se déposer dans les parois du réservoir, constituant de petites concrétions, « calculsintramuraux » d'Aschoff. Plus fréquemment on voit, sous l'épithélium et dans le fond de la vésicule, en particulier au voisinage des canaux de Lushka, de petites masses enclavées, ayant les caractères des éthers de cholestérine.

Les concrétions formées dans les voies biliaires pourraient se redissoudre, quand le catarrhe qui les a provoquées a disparu. C'est du moins ce qui semble résulter des expériences de Frerichs, Naunyn, Hansemann.

Il existe encore d'autres variétés de calculs, parmi lesquels il faut faire une place aux calculs résultant d'un excès de pigment d'origine hémolytique. Minkowski, Chauffard les ont décrits chez les malades atteints d'ictère congénital avec splénomégalie. La destruction intense des globules a pour conséquence une élimination exagérée du pigment et la formation de calculs contenant 60 p. 100 de bilirubinate de calcium.

Les expériences de Peyton Rous et de ses collaborateurs ont précisé le mode de formation des calculs biliaires. Les auteurs opèrent sur des chiens, dont la bile contient peu de cholestérine et posséde la curieuse propriété de dissoudre les calculs biliaires formés chez l'homme. Leur introduction dans la vésicule du chien est suivie d'une disparition rapide (Harley et Bacraf, Haussemann). Cependant, sans modifier le régime alimentaire et en évitant toute infection, on peut provoquer chez le chien le développement de lithiase simplement en ralentissant le cours de la bile : ainsi agissent toutes les causes qui diminuent la motilité des canaux biliaires. Peyton Rous, Mc Master et Drury enlèvent la vésicule biliaire et fixent le canal cholédoque sur un tube de verre long de 1 à 2 centimètres. Ce tube est réuni à un tube de caoutchouc qu'on laisse dans la cavité abdominale. Il est replié en U et, après un trajet de 20 à 30 centimètres, vient s'ouvrir à l'extérieur du ventre dans un ballon. La bile s'écoule difficilement car elle subit une stase dans les conduits inertes qu'elle doit parcourir. Des calculs se forment, mais ils ne sont pas constitués par de la cholestérine; l'analyse y démontre un mélange de bilirubinate et de carbonate de calcium.

MUCINE ET PSEUDO-MUCINE

La bile, particulièrement celle de la vésicule, est plus ou moins épaisse et visqueuse et mousse par l'agitation.

Landwehr montra que l'aspect visqueux dépend non pas d'une mucine véritable, mais d'une pseudo-mucine, qu'il considéra comme une gomme animale. Contrairement à la mucine, la pseudo-mucine biliaire se redissout partiellement dans un excès d'acide acétique; digérée par une solution chlorhydro-peptique, elle laisse un résidu qui ne contient pas d'hydrate de carbone réducteur, mais renferme une pseudo-nucléine. L'analyse y démontre la présence du phosphore. C'est donc une nucléo-albumine.

La muqueuse des voies biliaires produit cependant une certaine quantité de mucine véritable; la proportion des deux substances varie suivant les espèces et suivant le point où la bile est recueillie. C'est chez l'homme que la proportion de mucine est le plus élevée. On en trouve déjà dans le canal

(1) Peyton Rous, P. Mc Master and D. Drury, Observations of some causes of gall-stone formation. *The Journal of exp. med.*, January 1924, XXXIX, 77-116.

hépatique, comme l'a reconnu Hammarsten en cathétérisant le conduit. Mais la proportion en est très faible.

ROLE DE LA CIRCULATION SANGUINE DANS LA SÉCRÉTION BILIAIRE

Deux vaisseaux principaux venant se distribuer au foie, on est conduit à se demander lequel des deux est chargé d'apporter les matériaux de la bile. On a tenté de résoudre le problème en liant l'un ou l'autre : les résultats ont été quelque peu contradictoires.

La ligature de l'artère hépatique fut réalisée pour la première fois par Malpighi, qui constata que la sécrétion biliaire persiste encore après l'oblitération de ce vaisseau. Simon, de Metz, en 1828, obtint un résultat semblable sur le pigeon, mais il ignorait que chez cet animal l'artère hépatique n'est pas la seule artère qui se rende au foie.

En 1856, Oré réussit à maintenir vivants des chiens auxquels il avait pratiqué la ligature lente de la veine porte : dans ces conditions, la sécrétion biliaire continuait, et l'auteur en conclut que les éléments de la bile sont fournis par l'artère hépatique.

Les recherches ultérieures de Kottmeier, de Kuthe, semblèrent confirmer l'opinion de Simon; celles de Chassagne vinrent, au contraire, appuyer la théorie d'Oré.

En 1862, Schiff reprit la question et reconnut que la ligature de toutes les artères qui se rendent au foie n'arrête pas la sécrétion biliaire; la ligature lente de toutes les veines la supprime infailliblement. Ce serait donc la veine porte qui aurait le rôle principal dans la production de la bile, et cette conception a été appuyée par les expériences ultérieures, notamment par celles de Asp, de Schmulewitsch et de Röhrig. En pratiquant la ligature d'une des branches de division de la veine porte, on voit la sécrétion biliaire cesser ou diminuer dans le territoire irrigué par cette branche. Réciproquement, dans quelques cas où la ligature de l'artère hépatique n'a pas entraîné une mort trop rapide, la sécrétion biliaire a persisté (de Dominicis). Pourtant l'artère hépatique peut, jusqu'à un certain point, suppléer la veine porte : la sécrétion biliaire diminue quand on comprime la veine; elle ne subit pas de changement quand on comprime l'artère; elle s'arrête quand on comprime simultanément la veine et l'artère.

En augmentant légèrement la pression dans le foie, par exemple, en liant l'aorte abdominale au-dessous du tronc cœliaque, on stimule un peu la sécrétion biliaire. Mais, il ne faudrait pas exagérer le rôle de la pression dans la formation de la bile; la ligature de la veine cave ascendante, au-dessus de l'embouchure des veines hépatiques, détermine une congestion énorme du foie, et pourtant la sécrétion diminue et finit même par s'arrêter.

TRANSFORMATION DE LA BILE DANS L'INTESTIN

La bile, ainsi formée aux dépens des éléments qu'amène la veine porte, se déverse et se décompose dans l'intestin. La bilirubine est transformée, au moins partiellement, en urobiline ou stercobiline et en un chromogène de cette substance. Une partie passe dans les matières fécales; une autre est absorbée et amenée au foie, qui l'arrête.

La présence de la bilirubine indique un trouble pathologique; normalement tout le pigment est transformé en hydrobilirubine. La bilirubine reste dans les matières quand le cheminement est trop rapide et au cours de certains troubles intestinaux d'ailleurs mal déterminés. Au contact d'un réactif contenant pour 100 cmc. d'eau 3 gr. 5 de sublimé et 1 cmc. d'acide acétique, la bilirubine devient verte et l'hydrobiline devient rouge. Cette réaction est fréquemment appliquée à l'analyse des matières fécales du nourrisson. Les colorations roses et rouges répondent à la présence de stercobiline. Les réactions vertes indiquent la présence de bilirubine; c'est la réaction normale chez les jeunes enfants au sein jusqu'à trois et quatre mois; chez les nourrissons au biberon, c'est l'indice d'une manifestation pathologique. En cas d'acholie pigmentaire, la réaction est jaune, grise ou même blanche et comporte un pronostic très sombre.

Nous avons déjà dit que la cholestérine se retrouve en grande partie dans les matières à l'état de stercostérine. Quant aux acides biliaires, ils se transforment dans la dernière portion de l'intestin grêle et dans le gros intestin. Ils se dédoublent en taurine ou glycocolle et acide cholalique. Ce dernier se transforme, au moins partiellement, en dyslysine. Les matières fécales du chien renferment de l'acide cholalique, de l'acide choloïdique et de la dyslysine; mais on n'y trouve ni acide taurocholique, ni taurine. Au contraire, dans les excréments du bœuf, il y a encore de l'acide glycocholique, plus difficile à dédoubler que l'acide taurocholique.

Ces diverses substances sont loin de représenter la totalité des sels biliaires ; les analyses de H. Seyler sur le chien, de Bischoff sur l'homme, établissent qu'on ne retrouve que le quart ou la dixième partie de la quantité sécrétée. On est donc conduit à se demander ce que devient le reste des éléments de la bile. Or, de nombreuses expériences établissent que la bile, ou plutôt ses produits de dédoublement sont résorbés par la veine porte et arrêtés de nouveau par le foie : il y a donc un va-et-vient incessant de la bile entre le foie et l'intestin; c'est ce qu'on a appelé la circulation entéro-hépatique.

Circulation entéro-hépatique. — Schiff, à qui l'on doit cette conception, introduit de la bile de bœuf dans l'intestin d'un cobaye et constate que le pigment et les acides qu'elle renferme sont arrêtés par le foie et éliminés par la bile.

Ces faits ont été confirmés par un grand nombre d'expérimentateurs,

notamment par Rosenkranz, Paschkis, Baldi, Prévost et Binet, Weiss, Sadi-Nazim et F. Usuelli injectant dans la veine mésaraïque d'un chien, dont le canal cystique était lié, 2 cc. de bile dilués dans 6 cc. d'eau salée, ont constaté une notable augmentation de la sécrétion biliaire, qu'ils ont mise en évidence au moyen d'un compte-goutte enregistreur. Si Röhrig n'a pas vu la bile injectée dans la veine porte être arrêtée par le foie, c'est, comme le fait justement remarquer Huppert, parce que l'injection était poussée trop vite. En opérant lentement, nous avons également réussi à mettre en évidence cette action d'arrêt du foie. Foster, Whipple et Hooper faisant ingérer de la bile à un chien porteur d'une fistule biliaire, constatent qu'en l'espace de 4 heures, 90 p. 100 du taurocholate ainsi introduit en excès se retrouvent dans la bile.

Les très intéressantes expériences de Stadelmann établissent que l'ingestion de la bile ou des sels biliaires augmente la quantité d'eau et d'acides biliaires excrétés, mais n'agit pas sur l'élimination des pigments. Le maximum d'excrétion des sels se produit de 12 à 24 heures après l'ingestion; le maximum d'excrétion de l'eau de 24 à 36 heures. L'augmentation de l'eau excrétée est due à une excitation des cellules hépatiques par les acides biliaires.

Les récentes recherches de Blankenhorn (1) tendent à démontrer que le pigment biliaire n'est pas résorbé dans l'intestin. On n'en trouve pas dans le sang du chien, même dans le sang de la veine porte. Six chiens ayant ingéré de la bile, on ne décela du pigment dans la veine jugulaire que chez un seul animal. Par contre, la lymphe contient de la bilirubine dans un tiers des cas.

Cependant le foie est capable d'arrêter les pigments biliaires circulant dans le sang; les recherches de Tarchanoff le démontrent. Une ingénieuse expérience de Wertheimer met bien cette propriété en évidence : ce physiologiste a reconnu que de la bile de mouton injectée à un chien, est rejetée en nature par le foie de l'animal en expérience; il suffit, en effet, d'examiner la bile du chien au spectroscope pour y trouver, au bout de dix minutes déjà, le spectre caractéristique de la bile étrangère.

Malgré quelques réserves on peut admettre une circulation de la bile du foie vers l'intestin et de l'intestin vers le foie; seulement il y a un déficit dans le tube digestif ou un défaut de résorption de certains éléments tels que les pigments; le déficit est comblé par les produits de l'organisme, dont dérivent les éléments de la bile. Il faut bien remarquer, d'ailleurs, que le foie n'opère pas une simple filtration de la bile résorbée. Ce qui rentre dans la circulation, ce sont les produits de dédoublement des éléments biliaires que la cellule hépatique recombine par une nouvelle synthèse. Quelques physiologistes se refusent à admettre un tel processus et pensent que les substances résorbées sont vouées à une destruction ou à une élimination rapide. L'acide cholalique se dédoublerait en acide carbonique et eau; le glycocolle formerait de l'acide hippurique et de l'urée; la taurine se transformerait en sul-

(1) Blankenhorn, On the absorption of bile pigment from the intestine. *The Journal of exp. Medicine*, 1927, XLV, 195.

fate. A quoi on peut répondre que si on fait ingérer à un chien du glycocolle et de l'acide cholalique, le foie réunit ces éléments pour former du glycocholate de soude qui passe dans la bile. Or, dans les conditions normales, la bile de chien ne contient pas de glycocholate. Il faut donc admettre que l'acide biliaire a été formé par une véritable synthèse.

La sécrétion de la bile est un phénomène exothermique, s'accompagnant d'un notable dégagement de chaleur. C'est essentiellement un phénomène d'oxydation : on comprend donc que la bile ne renferme que des traces d'oxygène et contienne une quantité plus ou moins considérable d'acide carbonique. Le même mécanisme explique la production d'eau par la cellule hépatique.

Influence du système nerveux. — Le système nerveux ne paraît agir sur la sécrétion biliaire que par les modifications vaso-motrices qu'il est capable de déterminer.

Bochefontaine avait vu diminuer la sécrétion biliaire à la suite de l'excitation faradique du gyrus sigmoïde. Il ne s'agit pas là d'une véritable localisation cérébrale ; on a décrit un grand nombre de centres sécrétoires dans l'écorce, mais, comme l'a fait remarquer François Franck, leur excitation détermine des effets analogues à ceux qui suivent l'excitation de toute surface sensible. En effet, la bile devient moins abondante quand on excite la moelle cervicale ou un nerf mixte, le crural ou le sciatique, par exemple ; on obtient un effet inverse, quand on sectionne la moelle cervicale (Röhrig).

L'excitation du pneumogastrique, soit dans la région cervicale, soit au niveau du cardia, a pour effet de déterminer une augmentation momentanée de la sécrétion biliaire. Artaud et Butte ont démontré que le résultat est identique quand on opère sur le tronc du nerf vague ou sur son bout central ; mais, l'effet ainsi produit est passager et ne s'observe qu'au début de l'excitation (Rodriguez) ; en faradisant le bout périphérique, on obtient, au contraire, une diminution de la sécrétion.

C'est aussi une diminution de la sécrétion qu'on observe en excitant les nerfs splanchniques ; mais, si on opère sur les nerfs qui entourent l'artère hépatique, comme l'a fait Affanassiew, on obtient d'abord une augmentation, puis secondairement une diminution de la sécrétion.

VARIATIONS DE LA SÉCRÉTION BILIAIRE

La sécrétion biliaire apparaît de bonne heure chez le fœtus ; elle s'établit avant la fonction glycogénique. Chez l'homme, elle commence vers le troisième mois ; à ce moment, Zweifel a trouvé, dans l'intestin, des acides et des pigments biliaires, mais la sécrétion est peu abondante et, jusqu'au cinquième ou au sixième mois, la vésicule ne contient guère que du mucus ; à partir de cette époque, le foie sécrète une assez forte quantité de bile qui se déverse dans l'intestin et contribue à la formation du méconium. Chez le nouveau-né, la bile est riche en urée (Schutzenberger).

La sécrétion biliaire présente chez l'adulte des variations très considérables ; d'une période de deux heures à une autre période semblable, elle peut, sans cause appréciable, varier du simple au double et au triple. Il est donc difficile de déterminer l'influence des divers facteurs qui modifient la sécrétion; on est pourtant arrivé, dans cette voie, à quelques résultats intéressants.

Il est établi que le *jeûne* diminue la production biliaire. Lukjanow, pa des expériences sur des cobayes, privés d'aliments, constata que la quantité de bile sécrétée augmente légèrement tout d'abord; puis, elle s'abaisse rapidement, et, quand l'amaigrissement atteint 34,46 p. 100 du poids du corps, elle est 2,7 fois moins considérable qu'auparavant. Mais, les matières solides, tout en tombant au-dessous du taux normal, diminuent moins rapidement que l'eau, il en résulte que la quantité relative s'accroît et que la bile devient plus épaisse. Les sels biliaires, les graisses, la lécithine, la cholestérine se trouvent en excès ; c'est surtout sur les pigments que porte l'augmentation ; aussi la bile des animaux qui ont subi un long jeûne, est-elle analogue à la bile des animaux empoisonnés par des substances qui détruisent les hématies : elle est plus foncée et plus épaisse. Kunkel prétend même qu'elle peut obstruer les canaux et devenir une cause d'ictère, mais c'est là une éventualité tout à fait exceptionnelle.

L'*alimentation* produit évidemment l'effet inverse du jeûne, elle augmente la sécrétion biliaire. Mais, si l'on ne veut pas s'en tenir à cette formule générale et si l'on veut pénétrer dans l'étude des détails, on trouve les résultats les plus contradictoires.

Bidder et Schmidt prétendent que la sécrétion atteint son maximum de 13 à 15 heures après le repas; Kölliker et Müller disent que c'est tantôt de 3 à 5 heures, tantôt et le plus souvent de 6 à 8 ; Cl. Bernard vers la septième heure ; Arnold la quatrième ; Wolff admet une première augmentation au bout de 2 ou 4 heures, une deuxième au bout de 8 ou 10 ; Heidenhain soutient également qu'il y a deux périodes d'accroissement, mais il les fixe, la première entre 3 et 5 heures, la deuxième entre 13 et 15; Stadelmann trouve que le maximum de la sécrétion survient de 5 à 8 heures après le repas, le minimum 1 ou 2 heures plus tard, avec un deuxième minimum au bout de 11 ou 12 heures. D'un autre côté, Rosenberg prétend qu'en mettant les animaux à jeun, on observe une augmentation de la bile aux mêmes heures que lorsqu'on les nourrit. Dastre n'admet pas non plus l'influence des repas, ou plutôt il pense qu'elle ne se fait sentir qu'au bout de 10 ou 14 heures ; elle est en rapport avec l'élaboration que subissent dans le foie les produits de la digestion. D'après ce physiologiste, il existerait un premier maximum de sécrétion biliaire le matin vers 9 heures, et un deuxième, le soir entre 9 et 11 ; il y aurait deux minima, l'un à 11 heures et demie l'autre à 6 heures et demie, correspondant aux heures des repas. Chez une femme atteinte de fistule biliaire, Salle constata que l'écoulement de la bile était surtout abondant de 1 à 3 heures après les repas et diminuait considérablement pendant la nuit.

Ces quelques exemples montrent quelle incertitude règne encore sur l'influence de l'alimentation. On possède des renseignements plus précis sur le rôle des différentes substances alimentaires.

Ce sont les *matières protéiques* qui augmentent le plus énergiquement la sécrétion biliaire ; en même temps, on voit s'accroître la quantité de taurocholate contenue dans la bile (Spiro). Mais, d'après Kunkel, l'influence de l'alimentation ne se fait pas sentir immédiatement ; elle ne se manifeste que deux ou trois jours après le début du régime azoté et persiste deux ou trois jours après sa cessation.

Les animaux nourris avec de la *graisse* ne sécrètent pas plus de bile que les animaux à jeun. Ce résultat, annoncé par Bidder et Schmidt, a été confirmé par Prévost et Binet. Wolff trouve que l'alimentation par les matières grasses fournit le minimum de bile ; la quantité augmente si on donne du pain ou du riz ; elle atteint son maximum si l'on a recours à un régime mixte. Dans ces derniers temps, on a voulu soutenir que les graisses stimulent notablement la sécrétion biliaire ; Rosenberg a tenté de donner à cette opinion un appui expérimental et il a prétendu que l'huile d'olive est un puissant cholagogue ; ce résultat, qui a été invoqué en faveur du traitement de la lithiase biliaire par cette substance, a été controuvé par ceux qui ont repris la question, notamment par Mandelstamm, Thomas, Pawlow.

Ainsi les graisses sont, semble-t-il, sans action sur la sécrétion biliaire ; les hydrates de carbone l'augmentent légèrement ; les matières azotées exercent une plus grande influence. D'après Iwanaga, les matières protéiques, les peptones, les extraits de viande se comportent comme des cholagogues. L'acide chlorhydrique, les acides lactique et acétique, les savons et même l'huile d'olive excitent à la fois la sécrétion de la bile et la sécrétion du suc pancréatique.

La plupart des auteurs admettent que l'*eau* exagère la production de la bile, qu'on l'injecte dans les veines ou qu'on la fasse ingérer (Röhrig, Prévost et Binet). Stadelmann n'est pas de cet avis ; l'eau tiède ne modifie pas la sécrétion biliaire ; l'eau froide l'augmente, soit par suite d'une action réflexe, soit en activant la circulation sanguine dans le système porte.

Röhrig a vu s'accroître la sécrétion biliaire, en exposant la muqueuse intestinale au contact de l'air, ou en injectant dans l'intestin du chyle ou du suc entérique. D'après Pawlow, il n'y a que deux excitants qui, déposés sur la muqueuse duodénale, soient capable de faire sécréter la bile : les albumoses et les graisses. Contrairement à ce qui a lieu pour le suc pancréatique, les acides seraient sans effet. Il s'agirait, d'après l'auteur, d'une action réflexe et non pas de l'intervention d'une hormone.

Influence des cholagogues. — L'intérêt qui s'attache, pour la pratique, à l'étude des cholagogues explique le grand nombre de travaux que cette question a suscités. Nous citerons surtout les recherches de Röhrig, Rutterford et Vignal, Lewaschew, Rosenberg, Ehrenberger et Bonne, Baldi et Paschkis, Prévost et Binet.

L'étude des cholagogues est entourée de grandes difficultés. La seule

méthode qui permette d'en apprécier l'influence consiste à pratiquer une fistule biliaire, temporaire ou permanente, et à déterminer l'influence des diverses substances toxiques et médicamenteuses sur la sécrétion de la bile. Mais les recherches de Stadelmann ont montré combien est variable la quantité de bile sécrétée dans les conditions en apparence les plus semblables. Il faut multiplier les expériences pour arriver à des résultats définitifs.

Il est cependant une substance dont le pouvoir cholagogue est reconnu par tous les savants, c'est la bile elle-même. Qu'on injecte de la bile totale, des extraits ou des sels biliaires, on obtient toujours une augmentation de la sécrétion ; de même que l'urée est le diurétique physiologique par excellence, les sels biliaires constituent le plus puissant des cholagogues. Une autre production organique intervient pour stimuler la sécrétion, c'est l'insuline, dont l'action a été démontrée par Dobreff et par Nitzescu. La production de la bile va en augmentant pour arriver à son maximum vers la troisième heure après l'injection et revenir à la normale entre la quatrième et la cinquième heure. L'influence de l'insuline est annihilée par le sulfate d'atropine.

La pituitrine et l'histamine n'influencent pas la sécrétion de la bile.

En tête des cholagogues proprement dits, il faut placer le salicylate de soude qui, à la dose de 4 gr. chez le chien, augmente la sécrétion et la fluidité de la bile. Puis viennent le sulfate de magnésie, le salicylate de lithine, le salol, l'essence de térébenthine, le terpène, le terpinol, les benzoates de soude et de lithine, le podophyllin, l'évonymine, la physostagmine et, d'après Tschelzow, le poivre et la moutarde. On doit encore citer l'urée, le glycose et, d'après Cosentini, le saccharose. Petrowen signale le rôle cholagogue des substances qui peuvent se sulfo-conjuguer dans le foie, comme le phénol et le gaïacol. Le thiocol qui est du sulfo-gaïacol est sans influence.

Le calomel, considéré comme un puissant cholagogue par la plupart des thérapeutes, serait sans influence et diminuerait même la sécrétion, d'après Binet et Prévost, Ehrenberger et Bonne. Les expériences plus récentes de Pitini et Fernandez tendent, au contraire, à lui faire attribuer une influence excito-sécrétoire.

J. Brugsch et H. Horsters (1) ont étudié l'atophan, qui est un dérivé de l'acide quinolino-carboxylique : donné à des chiens par la voie gastrique, injecté dans les muscles ou introduit dans les veines, ce produit augmente la sécrétion de la bile dans la proportion de 8 p. 100 à 800 p. 100. En même temps s'élève le résidu sec. Ce n'est pas un simple cholagogue : c'est un cholérétique. K. Grunenberg et H. Ullmann, en opérant sur des hommes auxquel ils pratiquaient le tubage duodénal, ont confirmé ces faits et constaté une augmentation notable de la bile et des pigments, en même temps qu'une diminution des pigments biliaires contenus dans le sang.

Les alcaloïdes qui font sécréter la plupart des glandes, comme la muscarine et la pilocarpine, augmentent la production de la bile, mais c'est un

(1) T. Brugsch und H. Horsters, Cholerese und choleretica. *Klin. Wochenschrift*, 1923, p. 1538.

phénomène assez banal. Encore est-il que la pilocarpine n'a produit aucun effet dans les expériences de Nitzescu.

Comme faiblement cholagogues on peut admettre le bicarbonate, le sulfate et le chlorure de sodium, le séné, la rhubarbe, la scammonée, le cascara, l'aloès, le boldo, l'ipéca, l'*hydrastis canadensis*, l'antipyrine, la kairine.

De nombreuses substances, réputées cholagogues, semblent sans action : bromure de potassium, arséniate de soude, alcool, éther, glycérine, quinine, caféine, cytise, colombo, huile de ricin. A cette liste il faut ajouter, d'après Pitini et Fernandez, la rhubarbe et le podophyllin.

Parmi les médicaments qui diminuent la sécrétion biliaire, on cite l'acétate de plomb, l'iodure de potassium, le sulfate de cuivre, l'atropine.

Les éliminations par les voies biliaires. — Un grand nombre de substances, sels minéraux, matières organiques, matières colorantes passent dans la bile. On y a trouvé des sels de cuivre, sulfate (Cl. Bernard) et albuminate (Feltz et Ritter); de l'acétate de plomb (Annuschat); du citrate et du lactate de fer (Paganuzzi, Bouchard et Roger); des sels solubles de mercure (Autenrieth et Zeller), de manganèse, d'antimoine, d'étain, d'argent, de zinc (Lussana), de cadmium (Marmé). D'après Mösler, l'arsenic s'accumule dans le foie, mais ne passe pas dans la bile. On a encore signalé la présence, dans cette sécrétion, de l'iodure de potassium (Cl. Bernard, Mosler), du chlorate (Isambert), du ferocyanure (Bouley et Colin) et du sulfocyanure de potassium (Peiper). Le salicytate de soude, qui est en même temps un cholagogue, passe en abondance dans la bile et cette propriété a été utilisée par les thérapeutes contre les infections biliaires. Nous pouvons citer encore des substances aromatiques, comme la térébenthine (Cl. Bernard) et le phénol (Peiper); des bases comme la caféine (Strauch), des alcaloïdes, mais seulement à l'état de traces, parmi lesquels la strychnine (Jacques) et la curarine (Lussana). Avec la quinine les résultats ont été contradictoires, positifs dans les recherches d'Albertini et Ciotto, négatifs dans celles de Cl. Bernard, Mosler, Jacques. Signalons encore le passage du glycose (Cl. Bernard) et même de l'albumine (Mosler). T. Brugsch et H. Horsters pensent que la bile peut éliminer en abondance les déchets de l'organisme : elle serait capable de suppléer à la déficience de la sécrétion rénale.

En rejetant une quantité plus ou moins grande de sels alcalins, la bile contribuerait aussi au maintien de l'équilibre acide-base du sang.

Un intérêt spécial s'attache à l'élimination des matières colorantes par la sécrétion biliaire. Les recherches de Diakanow, Heidenhain, Chrzonszczewsky, Husson, Feltz et Ritter, y ont démontré le passage du sulfindigotate de sodium, de l'indigo carmin, du carminate d'ammoniaque, du bleu de Berlin, du bleu et du rouge d'aniline. Heidenhain y a décelé la matière colorante de la rhubarbe et Wertheimer la chlorophylle.

Des travaux récents ont permis de suivre la marche des matières colorantes. Celles-ci sont fixées par les cellules de Kupffer, comme l'a démontré Ribbert en 1904; puis elles sont rejetées par la bile. On ne les voit pas dans les cellules hépatiques parce qu'elles y sont réduites et transformées en

chromogènes incolores. En injectant du bleu de méthylène dans la cavité abdominale de grenouilles, Florentin a vu, 24 heures plus tard, les cellules de Kupffer bourrées de granulations bleues. Les cellules hépatiques sont incolores. La matière colorante y est donc réduite; elle subit une oxydation et reprend sa teinte dans les canaux excréteurs. Le bleu de méthylène se trouve dans les solutions sous deux états : à l'état de grains visibles au microscope et doués de mouvements browniens qui restent fixés dans les cellules de Kupffer et à l'état de granules colloïdaux ultra-microscopiques.

Ces résultats sont intéressants, parce qu'ils comportent des applications pratiques. Il est facile de faire le tubage du duodénum, d'y recueillir les liquides rejetés par le foie et d'apprécier par la chromocholoscopie le pouvoir éliminateur de la glande.

Rosenthal et Falkenhauser se sont servis de bleu de méthylène qu'ils ont retrouvé dans le duodénum à l'état de leucodérivé, 35 minutes après une injection dans les veines, 45 minutes après une injection dans les muscles, de 60 à 70 minutes après une injection sous-cutanée. Au cours des affections hépatiques légères, l'élimination plus rapide, serait manifeste entre la dixième et la quarantième minute. Heidenhain a obtenu des résultats analogues, mais il fait remarquer que l'élimination de la matière colorante par l'estomac vient souvent troubler l'expérience.

On a employé pour explorer le fonctionnement biliaire, outre le bleu de méthylène, le rouge du Congo (Lepehne) et l'indigo-carmin (Hatzieganu, Lepehne, Hesse et Wörner). Ces substances sont délaissées depuis que Abel et Rowntree ont montré, en 1909, que la phenoltétrachlorphtaléine s'élimine exclusivement par les voies biliaires.

Il existe une relation remarquable entre la constitution de la phénolphtaléine et de ses dérivés et leur voie d'élimination. La phénolphtaléine s'élimine à la fois par l'urine et la bile. Si on remplace un groupe CO par le groupe SO^2, on obtient une phénolsulfonephtaléine qui est excrétée par le rein. Si au contraire on substitue un halogène à un atome H, la substance est rejetée par le foie.

La phénoltétrachlorphtaléine colore la bile en rouge, et l'examen des matières fécales permet de retrouver chez l'homme normal de 30 à 50 p. 100 de la quantité introduite. Si le foie est malade, la proportion n'est plus que de 6 à 25 p. 100 et une partie de la matière colorante passe dans l'urine. Ces faits ont été confirmés par les expériences que Whipple, Masson et Peightal ont réalisées comparativement sur des chiens normaux et sur des chiens intoxiqués par le chloroforme ou le phosphore.

Puisqu'il s'agit de déterminer l'élimination du colorant par la bile, mieux vaut opérer sur le contenu du duodénum. Mc Neel y trouve la matière colorante de 14 à 20 m. après son administration et constate un fort retard dans les cas d'affections biliaires. Piersol et Bockus ont précisé avec soin la méthode. Ils injectent 0 gr. 15 du colorant dans une veine en laissant couler le contenu du duodénum dans une solution de soude à 40 p. 100. De cette façon on saisit facilement le moment où commence l'excrétion et on en peut suivre les variations. Chez les sujets normaux, la teinte rose apparaît au

bout de 11 minutes et la quantité recueillie est d'environ 22 mgr. Chez les malades dont le foie est manifestement altéré, l'apparition se produit vers la 23e minute et l'excrétion n'atteint souvent que 3 mgr.

Au lieu de rechercher la phtaléine tétrachlorée dans le duodénum, il est beaucoup plus simple d'examiner le sérum sanguin. C'est la méthode qui a été étudiée en France par Fiessinger (1).

On peut aussi utiliser l'azorubine S qui s'élimine par le rein quand un obstacle s'oppose à son élimination par les voies biliaires. La quantité trouvée dans l'urine est d'autant plus grande que la quantité passant dans la bile est plus faible.

On emploie encore pour l'exploration de la vésicule biliaire la tétraiodophénolphtaléine qui peut donner trois sels sodiques, contenant respectivement, un, deux ou trois atomes de sodium. Les deux premiers sont bleus, le troisième incolore. C'est le sel disodique qu'on utilise. Il a la propriété d'intercepter le passage des rayons X. Son usage permet d'obtenir d'excellentes radiographies de la vésicule qui se comporte comme un corps opaque.

La sécrétion biliaire dans les états pathologiques. — La quantité de bile subit d'importantes variations au cours des *maladies fébriles ;* pour les apprécier, il faut évidemment s'adresser à l'expérimentation.

Si on fait varier la température des animaux, en faisant varier la température ambiante, on constate que la bile cesse d'être sécrétée quand la température organique tombe à 28° ou 29°. A partir de ce point, la sécrétion augmente pour s'arrêter entre 41°,4 et 44°. En cas de température élevée, la quantité produite représente le tiers ou la moitié de la quantité normale, mais il ne survient pas de modifications qualitatives (Dockmann, Pisenti).

Au contraire, quand l'hyperthermie est due à une infection, la quantité est diminuée et, en même temps, le liquide est plus riche en mucus (Pisenti), plus coloré et plus chargé de sels (Libermeister, Puccianti).

Les inhalations de chloroforme exercent une influence très marquée sur la sécrétion de la bile. A haute dose, elles entraînent la mort des chiens en 2 ou 3 jours. Pendant ce temps, la bile sécrétée en petite quantité ne renferme ni pigment, ni cholestérine. L'hémolyse chloroformique entraîne une production exagérée de pigment ; mais les cellules hépatiques altérées ne l'éliminent pas plus qu'elles n'éliminent l'indigotate de soude (2).

Dans un grand nombre de maladies, la bile peut contenir des *éléments anormaux :* on y a trouvé de la leucine et de la tyrosine, dans l'ictère grave ; de l'urée, dans l'urémie et le choléra ; du glycose, dans le diabète ; de l'albumine, dans les cardiopathies retentissant sur le foie. Nous avons déjà dit que l'hémoglobine passe dans la bile quand elle se trouve en excès dans le sang (transfusion, intoxications).

(1) N. Fiessinger et H. Walter, *l'Exploration fonctionnelle du foie.* Paris, 1925, p. 200-229 (Exposé clair et complet et bibliographie).

(2) Douglas, Drury and Peyton Rous, Suppression of bile as a result of impairment of Liver function. *The Journal of exp. Medicine*, 1925, XL, 5, p. 611-622.

Au cours de diverses infections, les microorganismes peuvent s'éliminer par les voies biliaires et susciter le développement d'angiocholites et de choléycstites, surtout fréquentes à la suite des fièvres typhoïdes et paratyphoïdes. L'infection de la vésicule par une ascension des microbes intestinaux semble beaucoup plus rare.

On connaît peu les modifications de la bile au cours des affections du foie. Dans la cirrhose hypertrophique biliaire, ce liquide est sécrété en excès : c'est un véritable diabète biliaire. Dans les autres cirrhoses et dans les dégénérescences, la sécrétion biliaire semble peu modifiée. Rappelons enfin qu'on a publié un certain nombre de cas d'acholie pigmentaire (Hanot) : la bile est incolore, tantôt parce que le pigment n'a pu se former, tantôt parce qu'il est devenu insoluble et s'est précipité (Ritter). Dans quelques cas, la bile était colorée en bleu.

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES(1)

La bile progresse dans les voies biliaires sous l'influence d'une pression qui varie de 184 à 212 mm. d'eau chez le cobaye, de 158 à 264 chez le chat, de 100 à 300 chez le chien. Les expériences de R. Elman et Mc Master (2 réalisées sur des chiens non anesthésiés et placés dans des conditions à peu près normales, établissent que de 4 à 12 heures après le repas, la pression de la bile est de 110 à 120 mm. ; 24 à 72 heures plus tard, elle atteint 300. La vue ou l'odeur de la nourriture amène un relâchement du sphincter qui permet à la bile de s'écouler dans l'intestin. La pression tombe pour remonter quand les aliments arrivent dans l'estomac ; elle peut atteindre 250 et 275 à la fin du repas. Puis elle baisse pour osciller entre 125 et 150. Les oscillations qu'on observe alors sont généralement attribuées à l'influence du chyme acide sur la muqueuse duodénale.

Entre les périodes digestives, la bile qui est constamment sécrétée même pendant le jeûne, s'accumule dans la vésicule biliaire. Mais tous les animaux n'en possèdent pas. Elle manque chez beaucoup d'Oiseaux (pintade, perroquet, pigeon) et chez quelques Mammifères (cheval, éléphant, tapir, rhinocéros); très développée chez la souris blanche, elle est remplacée chez le rat par un plexus de canaux biliaires qui entourent la veine porte et qui communiquent avec les canaux excréteurs (Higgins). Chez l'homme et le chien, elle s'ouvre par le canal cystique sur le cholédoque ; chez le lapin la disposition est assez spéciale ; le canal cholédoque est formé de deux canaux hépatiques, l'un droit qui se rend dans le foie, l'autre gauche qui se termine dans la vésicule et reçoit sur son trajet deux canaux hépatiques ; un troisième canal, provenant du foie, s'ouvre dans la vésicule même (3).

(1) On trouvera l'exposé complet de la question dans l'article de M. Chiray, p. 253 du présent volume. Nous n'indiquerons que les faits essentiels.

(2) R. Elman and Mc Master, The physiological variations in resistance to bile flow to the intestine. *The Journal of exp. medicine*, August 1926, XLIV, 151-171.

(3) Löhner, Die Gallenblase als monodoche, Reservoir. *Pflüger's, Archiv für die Gesammte Physiologie*, 1924, Bd 206, p. 431.

Nous avons vu que, pendant son séjour dans la vésicule, la bile se charge des substances que sécrète la muqueuse, en même temps que se fait une résorption d'eau. Elle s'épaissit et, par son mélange avec le mucus, elle devient visqueuse et filante. La teneur en cholestérine augmente considérablement, ce qui a pu faire supposer que la vésicule est capable d'en excréter une certaine quantité. La résorption d'eau serait entravée, d'après Rosenberg, par le dépôt de gouttelettes graisseuses sur la muqueuse de la vésicule surtout abondantes à la suite de repas riches en graisse. Chez le nouveau-né, la bile ne contient pas de graisse, ce qui expliquerait la facilité de l'ictère par résorption à cette époque de la vie.

L'excrétion de la bile est due à la tension de l'eau formée dans les cellules hépatiques ; elle est favorisée par les mouvements du diaphragme

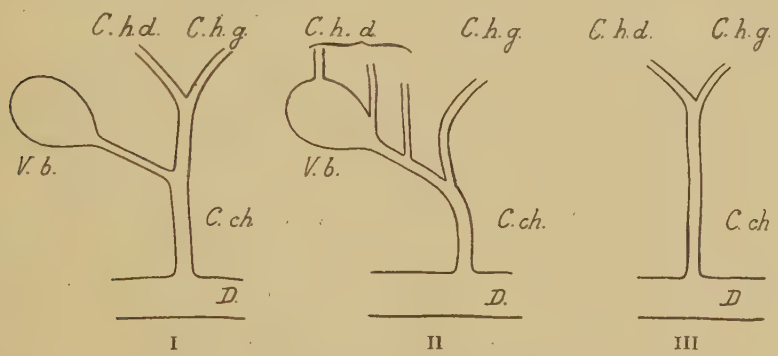


Fig. 4. — Disposition des voies biliaires, chez l'homme et le chien (I), chez le lapin (II), chez le cheval (III).

D, duodénum ; — *C. ch*, canal cholédoque ; — *V. b*, vésicule biliaire ; — *C. h. d*, canal hépatique droit ; — *C. h. g*, canal hépatique gauche.

qui compriment les voies biliaires contre la masse intestinale et la paroi de l'abdomen. Dans les canaux moyens et volumineux interviennent les fibres musculaires qui sont très abondantes chez l'enfant et chez l'adulte. Elles s'atrophient chez le vieillard, ce qui entraîne une stagnation de la bile particulièrement favorable à la formation des calculs, mais ce qui explique aussi le peu de douleurs que détermine la lithiase, à cette époque de la vie.

L'éperon terminal de Puech, situé à la jonction des canaux cystique et entéro-hépatique, assure la direction du courant biliaire.

La présence de fibres musculaires lisses dans la vésicule et les canaux biliaires explique les contractions qu'on peut y observer. Les mouvements de la vésicule ont été découverts par Haller; étudiés par Zimmermann et par Magendie, ils ont été observés sur les suppliciés par Dittrich, Gerlach, Hertz.

Les mouvements des canaux d'excrétion, canaux hépatiques et canal cholédoque, sont très visibles chez les Oiseaux (Rudolph, Meyer). Doyon qui

en a fait une remarquable étude (1), les a observés chez le chien et le lapin : on voit chez tous ces animaux des phases alternatives de contraction et de dilatation qu'on peut enregistrer au moyen d'un manomètre à eau. Les mouvements spontanés sont indépendants du système nerveux ; comparables aux mouvements péristaltiques de l'intestin, ils persistent après la mort, même quand le foie a été retiré du corps et placé sur une table.

La vésicule biliaire est également douée de mouvements spontanés. Chiray et Pavel (2) en décrivent deux variétés. Sur la vésicule extirpée du corps, on observe d'abord des ondes petites et fréquentes dont la durée est de 20 à 30 secondes. Ces petites contractions se reproduisent pendant 10 ou 12 minutes, puis elles sont remplacées par une contraction lente qui peut durer une heure.

F. Ischiyema, ayant placé des vésicules dans du liquide de Ringer, observa des mouvements rythmiques qui se répétaient au nombre de 2 ou 3 à la minute. Il les attribue à une hormone de type choléine, qui exciterait les nombreux ganglions nerveux de la paroi vésiculaire.

La rétraction ou la contraction de la vésicule peut être provoquée par des agents chimiques, comme l'acide azotique (Laborde) ou par des excitants physiques. Ranvier, Doyon ont montré l'influence des courants électriques. Dietrich, Gerlach et Hertz ont fait des constatations analogues sur un supplicié. Le seul fait spécial, c'est la lenteur de la réponse : la contraction de la vésicule est de toutes la plus lente. Les élévations thermiques provoquent de fortes ondulations (Doyon) ; quand la température atteint 46° on observe une contraction brusque et très forte (Chiray et Pavel).

L'étude de l'influence exercée par le système nerveux a donné lieu à quelques travaux un peu contradictoires.

Heidenhain avait constaté que l'excitation du splanchnique provoquait, après ligature du canal cystique, une accélération de l'écoulement biliaire, suivie d'un ralentissement de la sécrétion. Le premier effet serait dû à une contraction des voies biliaires, le second à une vaso-constriction arrêtant la production de la bile.

En excitant le grand splanchnique dans le thorax, au-dessus du diaphragme, Doyon a observé une augmentation de la pression dans la vésicule. Une contraction se produit, qui débute de 10 à 15 secondes après l'excitation et persiste de 4 à 8 minutes après le passage du courant. En même temps le cholédoque se resserre pour se relâcher ensuite.

D'après Freese, le splanchnique contient à la fois des fibres motrices et des fibres inhibitrices. Ce sont les premières qui prédominent. Au contraire, d'après Bainbridge et Dale, le sympathique serait essentiellement inhibiteur ; son excitation amènerait le relâchement de la vésicule : le splanchnique droit renfermerait cependant quelques fibres excito-motrices.

(1) Doyon, Étude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les Vertébrés. *Thèse du doctorat ès sciences*, Paris, 1893.

(2) M. Chiray et I. Pavel, La contractilité de la vésicule biliaire. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1925, XXIII, p. 105-111 et 318-331.

Les recherches, déjà anciennes, de Courtade et Guyon tendaient à faire supposer que le nerf moteur est le pneumogastrique. Cette opinion est admise par Bainbridge et Dale, Wetsphal, Lieb et Whorter, Chiray et Pavel.

L'excitation du pneumogastrique par son bout central amène, d'après Doyon, une contraction de la vésicule, en même temps qu'un relâchement du sphincter d'Oddi. Le résultat est intéressant, car beaucoup de substances introduites dans le duodénum produisent ce double effet. L'excitation centripète du splanchnique amène au contraire un relâchement des parois vésiculaires et accessoirement un relâchement du sphincter.

Vulpian avait vu que la piqûre du quatrième ventricule provoquait un abondant écoulement de la bile dans le duodénum, ce qui semble dû à une excitation du centre vagal. Sous l'influence de l'asphyxie, les centres bulbo-médullaires sont excités et la vésicule se contracte (Brown-Séquard).

Pour mieux préciser l'action du système nerveux, on a utilisé les différents alcaloïdes qui excitent ou paralysent les systèmes sympathique et parasympathique. Les résultats un peu discordants semblent établir que l'atropine et l'adrénaline amènent le relâchement de la vésicule, la première en paralysant le pneumogastrique, la seconde en excitant le sympathique. Ces résultats tendent à faire admettre que le sympathique est le nerf essentiellement inhibiteur. Le nerf à prédominance excitatrice serait le pneumogastrique ; la pilocarpine, qui provoque l'excitation de ses terminaisons nerveuses, détermine des contractions vésiculaires et augmente le tonus du sphinter d'Oddi.

Pendant les périodes interdigestives, la bile s'accumule dans la vésicule. Elle en est rejetée quand les aliments viennent en contact avec le duodénum. D'après Pawlow, les graisses et les albumoses sont les seules substances qui produisent cet effet, tandis que les acides seraient sans action. Cependant divers physiologistes prétendent que l'arrivée de l'acide chlorhydrique dans le duodénum fait contracter le sphincter d'Oddi et provoque ainsi une augmentation de la quantité de bile contenue dans la vésicule.

Les résultats obtenus avec l'extrait de Liebig ont été fort variables. Volborth a expliqué les contradictions en montrant que la présence de l'extrait dans l'estomac provoque tout d'abord un écoulement intestinal de bile, mais elle suscite en même temps une abondante sécrétion acide et, quand celle-ci passe dans l'intestin, la bile reflue dans le vésicule. Les deux effets opposés s'observent à deux périodes différentes.

Depuis quelques années, l'attention des physiologistes et des médecins est appelée sur l'action excito-motrice exercée par l'instillation intra-duodénale d'une solution de sulfate de magnésie. Le fait découvert par Meltzer et Auer a été appliqué à la clinique par Vincent Lyon. Le sel de magnésie a pour effet de provoquer la contraction de la vésicule et, en même temps, le relâchement du sphincter d'Oddi. L'expérience est journellement pratiquée sur l'homme. Elle permet de recueillir au moyen d'une sonde introduite dans le duodénum, la bile excrétée dans ces conditions. Il est aujourd'hui classique de distinguer trois variétés de bile ; la bile A, que Vincent Lyon

regarde comme de la bile canaliculaire, semble bien, comme l'admet Chiray (1), une dilution de bile dans le liquide injecté; la bile B, beaucoup plus foncée provient de la vésicule; la bile C, plus claire est directement excrétée du foie. Nous n'insisterons pas sur ces faits qui sont exposés avec détail dans un chapitre spécial.

Les excitations énergiques portées sur les voies biliaires peuvent provoquer des réactions locales, c'est-à-dire des spasmes plus ou moins violents (Muron, Laborde) et des réactions générales. Potain a longuement insisté sur les troubles de la circulation pulmonaire et du cœur, consécutifs aux excitations douloureuses que peut réaliser la colique hépatique. Il les attribue à des phénomènes réflexes. Le nerf grand sympathique servirait à la fois de voie centripète et de voie centrifuge (Arloing et Morel, F. Franck), et provoquerait une contraction des capillaires pulmonaires.

Les recherches de Simanowsky ont montré qu'on peut reproduire chez le chien par excitation de la vésicule, la plupart des accidents réflexes qui surviennent chez l'homme, au cours ou à la suite de la colique hépatique : diminution d'intensité des battements cardiaques; arythmie; accélération ou arrêt momentané de la respiration; élévation de la température rectale (analogue à la fièvre hépatalgique); vomissements; augmentation de la pression sanguine, sauf si on a coupé les pneumogastriques au cou; paralysies consécutives ayant pu durer plusieurs mois.

Les excitations des voies biliaires semblent, d'après ces résultats, mettre en jeu les deux systèmes de la vie organique : le sympathique expliquerait certains troubles cardiaques, le pneumogastrique interviendrait pour déterminer la bradycardie, l'hyperchlorhydrie gastrique, la constipation spasmodique.

ROLE DE LA BILE DANS LA DIGESTION

Après avoir quitté l'estomac, le chyme pénètre dans le duodénum où il est tout d'abord soumis à l'action de la bile. On a pu soutenir que ce liquide arrête la digestion gastrique, neutralise le chyme, annihile la pepsine, précipite la peptone, reproduisant ainsi une albumine coagulable par la chaleur (Scherer, Frerichs). Cette action serait indispensable, car, dit-on, le suc pancréatique ne saurait agir dans un milieu acide, et ses propriétés digestives se trouveraient détruites par la pepsine. De telle sorte qu' « on peut dire qu'il y a deux digestions: l'une, la digestion stomacale, qui n'est que préparatoire; l'autre, la digestion intestinale, qui est définitive. L'action de la bile s'interpose entre ces deux digestions, arrête la digestion stomacale pour permettre à la digestion intestinale de commencer » (Cl. Bernard).

Une telle conception ne peut être admise sans réserve; il suffit, en effet, d'ouvrir le duodénum d'un animal en digestion, jamais on ne trouve de précipité albumineux adhérent à la muqueuse. Du reste on peut démontrer directement que la bile n'entrave nullement la digestion gastrique. Dastre

(1) Cf. Chiray et Lebon, *le Tubage duodénal*, Paris, 1924 — Chiray, et Milochevitch, *Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire*, Paris, 1924.

introduit dans l'estomac d'un chien, au moyen d'une sonde, une certaine quantité de bile, avant ou après le repas ; l'animal n'est nullement incommodé, il ne vomit pas, ne manifeste aucun malaise, il se lèche même les lèvres avec une satisfaction difficile à comprendre ; son appétit est accru ; il augmente de poids. Les doses ont varié de 50 à 300 gr. ; au delà elles déterminent de la diarrhée. Sur un chien porteur d'une fistule gastrique, Dastre introduit de la bile pendant la période digestive ; le liquide stomacal, examiné dix minutes après, est très riche en suc gastrique et en peptones.

R. Oddi a repris la question et est arrivé à des résultats analogues ; il donna jusqu'à 272 gr. de bile, plusieurs jours de suite, sans observer de troubles digestifs ; il fit plus : il pratiqua la fistule cholécysto-gastrique, c'est-à-dire qu'il réussit à aboucher la vésicule biliaire dans l'estomac ; de cette façon, toute la bile sécrétée s'écoulait dans cet organe : l'animal ne présenta aucun trouble, l'appétit augmenta même et le liquide stomacal, retiré par la pompe pendant la digestion, se montra très riche en peptones. La digestion gastrique peut donc se continuer en présence de la bile et cette conclusion est encore appuyée par des expériences et des observations qui démontrent que la bile et, soit dit en passant, le suc pancréatique, refluent à chaque instant dans l'estomac.

Cependant, d'après Clementi, la bile et les sels biliaires empêchent la coagulation du lait par le suc gastriqne. L'acide chlorhydrique libère les acides des sels biliaires ; ces acides, en se précipitant, entraînent par adsorption le ferment lab (1).

C'est probablement par le même mécanisme que les matières protéiques, peptones, aussi bien qu'albumines, forment avec la bile en milieu acide, des composés insolubles. Qu'on emploie de la bile totale, de la bile débarrassée au préalable des substances que l'acide acétique peut précipiter, qu'on utilise une solution de sels biliaires, le résultat est le même : toujours on obtient un précipité. En recueillant ce précipité et en le pesant après lavage et dessiccation, on trouve que le poids est supérieur à celui des matières protéiques contenues dans le liquide utilisé. Ce n'est pas une simple précipitation ; il se fait un produit complexe dont le poids varie avec la quantité de bile ou de sels biliaires renfermés dans le mélange.

Les précipités ainsi formés se redissolvent dans un excès de bile et cette redissolution se produit facilement quand les deux liquides arrivent par petites quantités à la fois. Voilà pourquoi la précipitation des albumines et des peptones ne se produit pas dans le duodénum.

Le rôle de la bile dans la *digestion intestinale* a été très diversement apprécié. Galien et, avec lui, toute l'antiquité, considéraient la bile comme un produit inutile rejeté par le foie ; Haller en soupçonna l'importance, mais ne s'appuya que sur des raisons d'ordre anatomique. Brodie essaya d'en

(1) Clememti, Azione inibitrice della bile sulla coagulazione chimosica del latte. *Arch. di fisiologi*, 1925, XXIII, 475-487.

étudier le rôle, en pratiquant la ligature du canal cholédoque; les résultats furent peu nets, la mort survenant rapidement par suite d'une infection favorisée par la rétention biliaire. En établissant une fistule de la vésicule, Bidder et Schmidt virent les animaux succomber dans le marasme. Cette observation a été confirmée depuis, et, si quelques sujets survivent à l'opération, c'est que le canal cholédoque peut se reconstituer. Plusieurs fois on on a pu conserver les animaux, en leur donnant une nourriture surabondante et particulièrement des féculents qui, dans la nutrition de l'organisme, peuvent suppléer les graisses (Schellbach). Ce qui montre encore mieux l'utilité de la bile, c'est que les animaux porteurs de fistule restent en bonne santé, lorsqu'on leur en fait ingérer une certaine quantité avec les aliments (Dastre).

Que la bile soit sinon indispensable, au moins très utile à la digestion, c'est ce qui ressort des faits que nous venons d'exposer. On est d'autant plus porté à accepter cette conclusion que ceux-là mêmes qui attaquent le plus violemment les conceptions finalistes cherchent toujours à superposer une explication physiologique aux dispositions que l'anatomie fait connaître. Notre esprit se refuse à admettre que la bile s'écoule en pure perte à l'origine de l'intestin grêle; si elle représente simplement un liquide excrémentitiel, pourquoi parcourt-elle, dans toute sa longueur, le tube intestinal? Si elle ne contribue pas à la transformation des aliments, pourquoi est-elle déversée au même point que le suc pancréatique, le liquide digestif par excellence?

Ce raisonnement téléologique a conduit à rechercher si la bile renferme des ferments. Le résultat fut négatif. Tout au plus la bile recueillie dans la vésicule possède-t-elle la propriété de saccharifier l'amidon, propriété quelque peu banale dont sont doués presque tous les liquides organiques, surtout quand ils ont été en contact avec une muqueuse.

Cependant les travaux modernes ont établi que, si la bile n'exerce pas d'action zymotique, elle possède une *influence zymosthénique*, c'est-à-dire qu'elle est apable d'augmenter l'action des autres ferments. C'est ainsi qu'elle renforce le pouvoir amylolytique du suc pancréatique (Bruno) et qu'elle permet à la lactase intestinale d'agir sur le lactose (Frouin et Porcher). Par contre, elle empêche l'activation du suc pancréatique par les sels de calcium (Frouin).

La bile joue un rôle important dans la digestion par son action sur le pancréas. Les expériences de S. Mellanby démontrent qu'introduite dans le duodénum, elle provoque un écoulement du suc pancréatique : elle constitue un excitant spécifique de cette sécrétion (1).

La bile possède encore la propriété d'exercer une *attraction* sur certains ferments renfermés dans les cellules intestinales. Bierry et Frouin ont montré que le suc intestinal, tel qu'on peut le recueillir par une fistule de Thiry, n'agit pas sur le saccharose. Le ferment inversif reste enfermé dans les cellules; il en sort si un liquide saccharosé est mis en contact avec la mu-

(1) J. Mellanby, The secretion of pancreatic juice. *Journal of Physiolog.*, 1926, LXI, 417, 435.

queuse. La matière fermentescible exerce une action attractive sur le ferment. La bile joue un rôle analogue. C'est ce qu'on peut reconnaître facilement en opérant sur un chien porteur d'une fistule de Thiry-Vella. En faisant circuler de l'eau salée on n'entraîne que des traces d'invertine ou d'amylase ; on obtient, au contraire, des quantités notables de ces ferments en faisant passer de l'eau chargée de bile.

On peut donner une démonstration semblable en faisant macérer comparativement la muqueuse de l'intestin grêle dans de l'eau salée et dans de l'eau additionnée de bile. L'amylase diffuse dans les deux cas, mais en plus grande quantité dans le liquide contenant de la bile. Les résultats sont bien plus curieux pour l'invertine. Le ferment passe à peine dans l'eau salée ; il se trouve, au contraire, en abondance dans le liquide de macération additionné de bile : sous son influence la production du sucre peut être quintuplée.

Nous pouvons donc conclure que la bile vient en aide aux substances fermentescibles et contribue, avec elles, à faire sortir des cellules intestinales les ferments digestifs qui y sont contenus et notamment l'invertine.

Rôle de la bile dans la digestion et l'absorption des graisses. — Le rôle de la bile dans la digestion et l'absorption des *graisses* est connu depuis longtemps. Il est mis en évidence par une expérience classique de Dastre. Après avoir lié le cholédoque d'un chien, on ouvre la vésicule biliaire dans l'intestin à 1 mètre environ au-dessous du canal de Wirsung. En sacrifiant le chien après un repas riche en matières grasses, on constate que les chylifères sont transparents dans la portion qui ne reçoit que du suc pancréatique ; l'injection laiteuse ne commence qu'à quelques centimètres au-dessous du point d'abouchement de la vésicule. Cette expérience fait pendant à celle de Cl. Bernard, qui opère sur le lapin, dont le canal de Wirsung s'ouvre à 35 cm. environ du canal cholédoque. En sacrifiant un lapin qui avait ingéré des matières grasses, on constate que l'injection des chylifères ne commence qu'à partir du point où se déverse le suc pancréatique. On peut conclure que les deux sucs se prêtent un mutuel secours. La bile agit en activant la lipase pancréatique et, accessoirement, la lipase intestinale.

Elle a encore la propriété de favoriser l'absorption des matières grasses, c'est-à-dire leur pénétration dans les chylifères. Quelques expériences, faites en dehors de l'organisme, semblent déjà le démontrer. Williams a reconnu que les corps gras traversent plus facilement une membrane animale ou une couche de plâtre, quand celles-ci ont été enduites de bile. Wistinghausen a modifié l'expérience de la façon suivante : il prend deux tubes capillaires et fait circuler dans l'un une solution diluée de soude, dans l'autre de la bile ; puis, il fait plonger les deux tubes par une de leurs extrémités dans une couche d'huile ; ce liquide monte par capillarité, mais le niveau est plus élevé dans le tube qui a contenu la bile.

Dans l'organisme, la bile agit en stimulant les *contractions intestinales*,

ce qui facilite le cheminement du chyle et, par conséquent, la pénétration de nouvelles quantités de liquide; Brücke a pu comparer ce mouvement au jeu d'une pompe réglé par des valvules. Cette action de la bile n'est pas admise par tous les physiologistes : « Très souvent, dit Schiff, il m'est arrivé de vider le contenu de la vésicule biliaire dans le duodénum, et cet intestin n'a été nullement excité par ce contact, il est resté aussi immobile qu'auparavant. » Schiff admet seulement que la bile excite les fibres musculaires des villosités, et facilite ainsi la circulation du chyle et l'absorption des graisses. Les recherches les plus récentes, celles entre autres de Schüpbach, Errico, Berti, Boulet, montrent que la bile exerce sur les mouvements de l'intestin une action légèrement inhibitrice. Elle diminue l'amplitude des mouvements rythmiques en même temps que le tonus des parois. L'action inhibitrice est également manifeste quand la bile est déposée, même diluée, sur la face péritonéale de l'intestin ou quand elle est ajoutée à un liquide de perfusion. Elle aurait cependant une action excito-motrice sur deux parties de l'intestin, le duodénum et le rectum. C'est ce que Hallion et Nepper ont reconnu en introduisant directement de la bile dans ces parties du tube digestif ou en l'injectant dans les veines.

Les travaux tendant à mettre en évidence le rôle de la bile dans l'absorption des graisses sont intéressants, mais ils se heurtent à une objection préalable. La graisse peut-elle passer dans les chylifères à l'état de simple émulsion ? Ne faut-il pas qu'elle soit dédoublée en ses composants par la lipase pancréatique ? C'est la conception généralement admise : les graisses neutres se dédoublent en glycérine et acides gras qui pénètrent dans les parois intestinales et s'unissent de nouveau pour former des graisses neutres qui remplissent les chylifères. On peut facilement suivre le processus en introduisant dans une anse intestinale isolée, un mélange d'acides gras et de glycérine ou même des acides gras sans glycérine. Les chylifères deviennent lactescents.

La bile ne possède pas de pouvoir lipasique; mais, comme l'ont montré les recherches de Pawlow, Donath, Rachford, elle est capable d'augmenter l'action de la lipase pancréatique. Si l'on représente par 1 la quantité de graisse neutre que dédouble le suc du pancréas, on devra représenter par 2 et même 2 1/2 l'intensité de la fermentation quand on ajoute un peu de bile au mélange. Si, en même temps, on fait intervenir une trace d'acide chlorhydrique, de façon à réaliser ce qui se passe dans la première portion du duodénum, le dédoublement sera plus marqué et deviendra égal à 3.

Les expériences que nous avons faites avec L. Binet mettent en évidence l'action zymosthénique de la bile sur le suc pancréatique et le suc intestinal. Nous avons utilisé la méthode proposée par Carnot et Mauban. Sur des plaques de gélose additionnée de 2 p. 100 de graisse, nous distribuons des gouttes de suc pancréatique plus ou moins dilué. Après un séjour de 24 heures à l'étuve, on traite la plaque par une solution d'acétate de cuivre, qui forme avec les acides gras mis en liberté des savons cupriques de couleur foncée. Nous avons constaté ainsi un dédoublement très net avec des

liquides contenant de 10 à 3 p. 100 de suc pancréatique. Après adjonction de la bile le dédoublement est encore appréciable à 0,5 p. 100.

Le suc intestinal recueilli par une fistule de Thiry-Vella dédouble les graisses à une dilution de 50 p. 100, quand l'animal est en digestion. Il est inactif quand l'animal est à jeun. L'adjonction de la bile active le suc intestinal recueilli pendant la période de jeûne et lui confère un pouvoir analogue à celui du suc entérique de l'animal en digestion. Le suc intestinal recueilli pendant la période digestive se montre actif, après addition de bile, même quand il est dilué à 3 p. 100. Il agit donc aussi bien que le suc pancréatique et peut ainsi, grâce à la bile, permettre le dédoublement et l'absorption des graisses quand le canal de Wirsung est obstrué.

La bile peut encore favoriser la formation et la dissolution des savons ; 100 cmc. de bile de bœuf sont capables de dissoudre 19 gr. d'acides gras, à la condition qu'une partie de ces acides soit constituée par de l'acide oléique.

La suppression de la fonction biliaire ayant pour résultat d'entraver considérablement l'absorption des graisses, celles-ci traversent le tube digestif et contribuent à donner aux matières fécales une coloration grise, qu'on considère trop facilement comme un signe d'acholie pigmentaire. Bunge a montré que, si l'on agite ces fèces avec de l'éther, on les débarrasse de la graisse qu'elles contiennent et on voit réapparaître une coloration brunâtre. L'expérience est d'autant plus intéressante que l'absorption des graisses est liée à la présence, non pas des pigments, mais des sels biliaires. Dans certaines affections du foie, une dissociation fonctionnelle se produit : le pigment est excrété, mais les acides biliaires ne passent plus dans la bile ; dès lors les graisses ne sont plus ou sont mal absorbées.

Les analyses coprologiques conduisent à des conclusions analogues ; elles précisent les constatations faites depuis longtemps par les cliniciens sur l'abondance des graisses dans les matières des malades atteints de rétention biliaire. Où le désaccord commence, c'est quand il s'agit de déterminer la part respective du suc pancréatique et de la bile.

La plupart des classiques admettent que le rôle principal est dévolu au suc pancréatique ; lorsque celui-ci fait défaut, les matières fécales contiennent de 70 à 80 p. 100 de la graisse ingérée, tandis qu'à l'état normal elles n'en renferment que de 4 à 5 p. 100. Après la suppression de la bile la proportion est de 34 à 44. Une différence, pas moins importante, est fournie par la nature du résidu graisseux qui contient 63 p. 100 de graisse neutre en cas d'insuffisance biliaire et 82 p. 100 en cas d'insuffisance pancréatique. Mais ces résultats ont été contredits. Déjà Dastre avait remarqué que la suppression du suc pancréatique n'entravait pas l'absorption des matières grasses émulsionnées qui se trouvent dans le lait, tandis que le déchet est de 38 p. 100 si on détourne la bile.

Les expériences les plus récentes tendent à démontrer que la suppression du suc pancréatique a peu d'influence ; car très rapidement la lipase

gastrique et la lipase intestinale viennent remplacer le suc défaillant.

Mieux que l'analyse coprologique, l'examen du chyle, de la lymphe et du sang permet d'apprécier le rôle de la bile dans l'absorption des graisses.

Il y a déjà longtemps, Brodie, H. Mayo avaient constaté que le chyle était incolore chez les animaux porteurs de fistule biliaire; la lymphe, prise dans le canal thoracique, ne renfermait que 1,9 de matières grasses, au lieu de 32,4 pour 1.000 (Bidder et Schmidt). Réciproquement, chez les animaux dépancréatés, dont quelques-uns étaient en même temps pourvus d'une fistule biliaire, Hédon a reconnu qu'en l'absence de toute sécrétion pancréatique, une résorption importante de graisses peut encore se produire; mais cette résorption est à peu près nulle quand la bile ne s'écoule plus dans l'intestin.

On peut sur l'homme apprécier l'absorption des graisses par l'examen du sang à l'ultra-microscope. Amenées par le canal thoracique dans le système veineux, les gouttelettes graisseuses constituent de petits grains réfringents, bien connus sous le nom d'*hémoconies*. Lemierre et Brulé constatent que les troubles de la fonction pancréatique, et même la suppression complète de cette sécrétion, n'entravent pas le passage des graisses. Les hémoconies sont aussi nombreuses que normalement. Seule la bile interviendrait et l'absence d'hémoconies après un repas riche en matières grasses permettrait d'affirmer que la bile ou plutôt les sels biliaires ont cessé de s'écouler dans l'intestin.

La méthode ultra-microscopique pouvant prêter à critique, Lemierre et Brulé ont poursuivi de nouvelles recherches en dosant les graisses du sang 3 heures après l'ingestion de 30 grammes de beurre, ou d'une certaine quantité de lait. Si la bile cesse de s'écouler dans l'intestin, la quantité de graisse reste sensiblement la même que pendant la période de jeûne. Les résultats sont semblables quand on opère sur un chien dont on a lié le cholédoque : on trouve par litre 7 gr. 2 à 7,9 de graisse après le repas, contre 7,1 et 7,6 avant. Si au contraire on a lié et réséqué les canaux pancréatiques, la teneur en graisse monte dans les mêmes conditions de 6,3 à 9,8 et de 6,6 à 10.

On peut donc conclure que la bile joue le rôle primordial dans l'absorption des graisses, et qu'elle ne peut être remplacée par aucune autre sécrétion. Au contraire le suc pancréatique est extrêmement utile, mais non pas indispensable : d'autres sécrétions se montrent capables de dédoubler les graisses neutres. C'est le cas du suc intestinal qui, sous l'influence zymosthénique de la bile, agit presque aussi énergiquement que le suc pancréatique lui-même.

Il est possible que la bile intervienne encore en favorisant la reconstitution des graisses neutres dans les parois intestinales, comme tendent à le démontrer quelques expériences de Hamsik.

Action de la bile sur le mucus. — La bile possède une propriété dont

l'étude est pleine d'enseignements pour la pathologie : c'est son action sur la *mucine* (1).

Les parois de l'intestin contiennent un ferment, la *mucinase* ou *mucino-coagulase*, qui coagule la mucine et de l'état liquide la fait passer à l'état de masses concrètes. La bile s'oppose à l'action de ce ferment; une expérience bien simple met cette propriété en évidence. Dans deux tubes, on verse une certaine quantité de mucine en suspension dans l'eau; l'un est gardé comme témoin; l'autre est additionné de bile, de bile fraîche ou de bile conservée après chauffage à l'autoclave. On verse dans chaque tube quelques gouttes d'un extrait glycériné de muqueuse intestinale : suivant la concentration et l'activité des liquides mis en présence, on voit, dans le tube témoin, le mélange perdre plus ou moins rapidement sa transparence et se troubler; parfois, c'est presque aussitôt; dans quelques cas, c'est après un séjour d'une ou de plusieurs heures à l'étuve que, la coagulation continuant, un amas de grumeaux se dépose au fond du tube, tandis que le liquide surnageant redevient clair. Reprenons ce liquide clair et ajoutons-y une trace d'acide acétique : avant l'action du ferment, on obtenait un abondant précipité; après son intervention, le liquide se trouble à peine ou ne se trouble pas du tout; la mucine a été précipitée en partie ou en totalité. Dans le tube qui contient de la bile, le résultat est bien différent; quand on a mis beaucoup de bile et peu de ferment, aucun précipité ne se produit; si la bile est en proportion insuffisante, on constate, au bout de 24 ou de 48 heures, un trouble ou un léger dépôt.

On comprend maintenant pourquoi le mucus reste liquide dans la partie supérieure de l'intestin et pourquoi il se coagule, quand il se coagule, dans la partie terminale du tube digestif. On conçoit aussi comment se constitue la pseudo-membrane des colites muco-membraneuses. C'est un produit de coagulation qu'on peut attribuer, soit à une insuffisance biliaire, soit à une sécrétion surabondante du mucus ou à une exagération du ferment coagulant, Il résulte, en effet, des recherches de Riva, qu'à l'état normal, les matières ne contiennent pas de mucinase. Il n'en est plus de même chez les malades atteints d'entérite muco-membraneuse; on y trouve le ferment dont la quantité varie parallèlement à la teneur en mucus. Des constatations analogues ont été faites par Trémolières; chez l'homme comme chez les animaux, les matières ne contiennent de mucinase que dans les cas pathologiques. Le ferment est alors sécrété en si grande abondance qu'il passe dans le sang. Le sérum normal ne coagule pas la mucine. Mais le sérum des malades atteints d'entérite muco-membraneuse précipite cette substance. C'est ce que démontrent les recherches de Trémolières et Riva. Le résultat qu'ils ont découvert est susceptible d'une généralisation. Josué et Paillard ont reconnu qu'il en est exactement de même dans la bronchite muco-membraneuse. La coagulation du mucus bronchique est due à une mucinase qui se retrouve dans le sang.

(1) H. Roger, Quelques considérations sur le rôle de la bile. *La Presse méd.*, 17 février 1913.

Ces résultats expérimentaux justifient l'emploi des extraits de bile dans le traitement de la colite muco-membraneuse et dans certaines formes de constipation.

L'ACHOLIE INTESTINALE

Lorsque la bile ne se déverse plus dans l'intestin, on observe une série de troubles, qui ont été également bien décrits par les physiologistes et les cliniciens.

On constate tout d'abord que les matières fécales sont décolorées, ce qu'on explique par l'absence du pigment biliaire. Cependant en traitant les matières fécales par l'éther, de façon à enlever la totalité des graisses, on obtient un résidu assez foncé. On est ainsi conduit à se demander si la coloration blanchâtre des excréments n'est pas due à l'excès de graisses non résorbées et si une petite quantité de pigment n'est pas excrétée par les glandes intestinales.

Les expériences que nous avons faites avec L. Binet confirment cette hypothèse.

A un chien, auquel nous avions pratiqué 15 jours auparavant une fistule de Thiry-Vella, nous injectons dans les veines 20 cmc. de bile de bœuf diluée dans 80 cmc. d'eau isotonique. Même après une injection de 1 cgr. de nitrate de pilocarpine, qui provoque un écoulement de liquide par l'anse isolée, on ne décèle pas de pigment. Mais si on répète l'expérience en ayant soin d'introduire dans l'anse isolée une petite quantité d'huile d'olive, le résultat est bien différent : une excrétion de pigment se produit. Il y a donc une attraction exercée par la matière grasse sur le liquide organique qui lui est physiologiquement adapté.

Si on pratique une ligature du canal cholédoque sur un chien porteur d'une fistule de Thiery-Vella, on trouve au bout de 24 heures, du pigment dans l'urine ; il n'y en a pas dans la sécrétion intestinale. Mais comme dans le cas précédent, l'huile d'olive en provoque l'apparition.

Ce résultat peut être rapproché de toute une série de faits analogues établissant l'attraction exercée par nombre de substances organiques sur les ferments qui leur sont adaptés : attraction de l'invertine par le saccharose, de l'émulsine par l'amygdaline, etc.

Une quinzaine de jours après la ligature du cholédoque, un changement s'est produit. Le liquide rejeté par l'anse isolée a pris une coloration jaunâtre et les réactifs y décèlent la présence du pigment biliaire.

Ainsi pendant une première période, la bile n'est excrétée par l'intestin que lorsque son passage est sollicité par les matières grasses. Plus tard, quand l'organisme est sursaturé, une fonction vicariante s'établit. Mais l'écoulement est insuffisant et des troubles fonctionnels se développent.

Les matières fécales ne sont pas seulement décolorées; elles ne contiennent pas seulement des quantités considérables de graisses; elles exhalent une odeur forte et nauséabonde, témoignant d'une augmentation des putré-

factions intestinales que traduisent également une production exagérée de gaz fétides et une odeur désagréable de l'haleine.

Ces constatations ont conduit à supposer que la bile est un liquide antiseptique s'opposant à la pullulation des bactéries intestinales. L'expérience ne confirme pas cette déduction. La bile ajoutée à des bouillons de culture n'entrave nullement la pullulation des bactéries. Il y a entre ces deux ordres de constatations une antinomie que des recherches récentes semblent avoir expliquée.

Si la bile n'est pas antiseptique, si elle n'entrave pas la végétation des microbes intestinaux, aérobies et anaérobies, quand on les fait développer séparément en culture pure, il n'en est plus de même quand on utilise une culture impure polybactérienne. Les expériences de Lagane démontrent que la bile favorise le développement de certains microbes, le coli-bacille, par exemple, au détriment des anaérobies. Ceux-ci, qui sont les principaux agents des putréfactions, se trouvent en quelque sorte étouffés par leurs concurrents. Voilà donc un procédé indirect qui explique, en partie, l'influence favorable de la bile. Ce n'est là, cependant, qu'une action accessoire. J'ai constaté, en effet, que la bile entrave le fonctionnement des bactéries intestinales et empêche leur action zymotique.

Dans une première série d'expériences, je me suis servi de *B. mesentericus vulgatus*, microbe anaérobie abondamment répandu dans le tube digestif de l'homme et des animaux, qui attaque vigoureusement l'amidon. Si on le cultive dans de l'eau peptonée à 3 p. 100 contenant 0,75 à 1 p. 100 d'amidon soluble, on constate qu'au bout de quatre ou cinq jours tout l'amidon a disparu ; le réactif iodo-ioduré ne confère plus au liquide aucune coloration. En additionnant les milieux de culture d'une quantité variable de bile, on entrave considérablement le processus fermentatif et, au bout de 15 jours, on trouve une notable quantité d'amidon, qui n'a pas été attaquée.

Les résultats sont semblables quand on remplace la bile par des sels biliaires. Une dose de 12 p. 100 est celle qui m'a semblé posséder l'action antizymotique la plus marquée.

B. mesentericus agit par un ferment soluble. Il suffit, en effet, de prendre une culture de ce microbe et de la stériliser par un mélange de chloroforme et d'essence de cannelle. En ajoutant 2 cmc. de la culture stérilisée à 10 cmc. d'une solution d'amidon soluble à 0,6 p. 100, on n'a plus de coloration par le réactif iodo-ioduré au bout de 24 heures. La bile entrave l'action de l'amylase microbienne. Avec des doses oscillant entre 30 et 60 p. 100, la transformation de l'amidon n'est pas encore achevée au bout de 15 jours, alors que dans les tubes témoins elle est terminée en 48 heures.

Contrairement à la bile, les sels biliaires ne nuisent pas à l'action du ferment produit par *B. mesentericus*. Cette constatation porte à supposer qu'ils en entravent la production. C'est ce qui a lieu, en effet. En évaluant l'activité du ferment par l'intensité et la rapidité de son action sur l'amidon, on constate que la bile, comme les sels biliaires, en diminue la formation. Mais les sels biliaires sont bien plus actifs que la bile totale.

L'influence de la bile et des sels biliaires sur la fermentation du glycose est analogue. Avec cette substance on peut facilement faire des dosages exacts. En ensemençant de l'eau peptonée additionnée de 1,4 p. 100 de glycose, avec du coli-bacille, après avoir ajouté du carbonate de calcium, pour saturer les acides de fermentation, j'ai constaté que la perte de glycose est de 77 p. 100 après 24 heures et 83 p. 100 après 48 heures. Si on ajoute au milieu de culture 15 p. 100 de bile, la diminution du glycose n'est que de 21 p. 100 après 24 heures et de 37 p. 100 après 48 heures.

L'étude des glycides doit servir d'introduction à toute recherche sur les fermentations bactériennes. Elle est relativement simple et fournit des résultats facilement appréciables. Mais elle est moins importante que l'étude des matières protéiques, puisque c'est aux dépens de celles-ci que se développent les véritables produits de la putréfaction.

Or j'ai constaté que la bile entrave également la fermentation des peptones et, à un moindre degré, des albumines. Elle s'oppose aussi au développement des substances toxiques qu'élaborent les bactéries intestinales. Ainsi dans une de mes expériences, j'ai injecté à des lapins par la voie intra-veineuse, du bouillon ensemencé trois jours auparavant avec une culture polymicrobienne d'origine intestinale : la dose mortelle fut de 4 cmc. 65 par kgr. Si le milieu de culture a été additionné de bile, il faut, pour tuer l'animal, introduire 32 cmc. 3, quantité sept fois supérieure.

En opérant différemment, Vincent arrive à des résultats analogues. Il se sert de matières diarrhéiques fétides, de matières fécales, de macération de viande putréfiée; il filtre sur bougie de porcelaine et constate que la toxicité de ces divers liquides, quand on les a laissés pendant deux heures en contact avec de la bile, diminue dans des proportions considérables.

Ce n'est là, semble-t-il, que le cas particulier d'un fait général. Les intéressantes recherches de Vincent ont établi, en effet, que la bile est capable de neutraliser certaines toxines microbiennes, la toxine tétanique par exemple: elles nous ont encore appris que les différentes substances contenues dans la bile : glycocholate, taurocholate, palmitate de sodium, cholestérine, lécithine, participent à ce résultat.

Les faits que nous avons rapportés permettent d'expliquer ce qu'on peut appeler le *paradoxe de l'acholie intestinale* (1).

Si les putréfactions intestinales s'exagèrent, quand la bile ne se déverse plus dans l'intestin, ce n'est pas parce qu'un liquide antiseptique fait défaut, c'est parce que des substances empêchant l'action des ferments microbiens ne peuvent plus intervenir. Autrement dit, l'action antiputride de la bile est due à une double influence sur le fonctionnement des bactéries : diminution de la production des ferments, affaiblissement de leur action sur les matières fermentescibles.

La suppression de la sécrétion biliaire entraîne un certain nombre de

(1) H. Roger, Le paradoxe de l'acholie intestinale. *La Presse Méd.*, 2 octobre 1912. — Le rôle antiputride de la bile. *Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1915.

troubles généraux et retentit sur les différentes parties de l'organisme. Pawlow a constaté, au cours de ses expériences, des altérations très curieuses du squelette. Les chiens, dont la bile s'écoulait à l'extérieur, étaient atteints, au bout d'un certain temps, d'une gêne dans les mouvements. La station debout devenait difficile, puis impossible; seule la tête conservait intacte sa motilité. A l'autopsie on trouvait un ramollissement de certains os : les côtes, le rachis, les os du scapulum et du crâne étaient les plus atteints ; les os des membres étaient respectés. En réimplantant le cholédoque dans le duodénum, on voyait peu à peu les troubles diminuer et disparaître.

Ces faits ont été confirmés par Looser, qui constata chez les animaux des fractures multiples ; celles-ci pouvaient d'ailleurs se consolider. L'examen histologique des os malades montrait une atrophie simple.

Deux observations publiées par Seidel permettent d'étendre à la pathologie humaine les faits découverts par les physiologistes. Dans un des cas, une femme de 55 ans succomba trois ans après l'établissement d'une fistule biliaire. Les côtes étaient flexibles et certains os étaient tellement minces qu'ils se laissaient couper au couteau. Dans le deuxième cas, les manifestations osseuses rétrocédèrent à la suite d'une amélioration de l'état local.

Ces faits montrent la nécessité de faire ingérer des extraits de bile à tout malade porteur d'une fistule biliaire. Ils conduisent à se demander si certaines altérations osseuses développées dans l'enfance ne reconnaissent pas pour cause un trouble dans la formation ou la sécrétion de la bile.

TOXICITÉ ET ROLE PATHOGÈNE DE LA BILE

La bile exerce sur les éléments cellulaires une action nécrotique, qu'on peut facilement mettre en évidence en en injectant une petite quantité sous la peau de l'oreille d'un lapin. La région infiltrée de bile se parchemine, se nécrose et finit par se détacher. Il s'est fait une véritable eschare aseptique.

La bile possède la propriété de dissoudre les globules rouges et les globules blancs. Elle amène la nécrose de coagulation des cellules hépatiques. C'est ce qu'on observe chez les animaux dont on a lié le canal cholédoque; en plusieurs points les canalicules distendus éclatent et la bile, se répandant entre les cellules, en provoque la nécrose.

La résorption du pigment se fait par le système porte, car la lymphe n'en contient pas après la ligature du canal cholédoque. Transportée par le sang, la bile s'élimine par le rein. A l'état normal, le sérum contient environ 0 gr. 027 p. 1000 de bilirubine. Quand la proportion monte à 0,3 p. 1.000, le seuil rénal est franchi et le pigment passe dans l'urine. Dans les ictères acholuriques la teneur en bile est inférieure à 0,3 p. 1.000.

Le passage des éléments biliaires à travers le rein semble capable de déterminer des altérations cellulaires, dégénérescence graisseuse et pigmentation des épithéliums dans les tubes contournés et les tubes droits des pyramides. En injectant de petites quantités de sels biliaires, Werner a vu les

cellules des tubes contournés devenir claires et vésiculeuses dans leur moitié interne; puis, elles se détachent et tombent dans la cavité du tube; les cellules des conduits collecteurs sont vésiculeuses et leurs noyaux sont refoulés à la périphérie.

En injectant des doses plus considérables, on obtient des effets différents: les globules sanguins sont dissous et il se produit de l'hémoglobinurie et de l'hématurie (Hoppe-Seyler, Huppert).

La bile semble jouer un rôle important dans le développement des pancréatites hémorragiques. Brocq et Morel injectent de la bile dans le canal de Wirsung d'un chien en digestion. L'animal succombe au bout de 24 à 48 heures et l'autopsie montre un épanchement de sang dans la cavité abdominale, un hématome du pancréas et des taches de stéato-nécrose sur le pancréas et l'épiploon. Ces résultats ont conduit certains chirurgiens à pratiquer le drainage des voies biliaires, dans les cas de pancréatite hémorragique.

Le reflux du suc intestinal provoque les mêmes lésions que le reflux de la bile (Binet et Brocq) : l'entérokinase, activant le suc pancréatique, permet au ferment d'exercer une action digestive sur le tissu. La ligature du duodénum, entraînant le reflux dans le canal pancréatique des sucs qui se déversent dans cette première partie de l'intestin, est également une cause de pancréatite.

En injectant de la bile diluée dans les veines, Magendie avait conclu à sa haute toxicité. Leyden, V. Dusch émirent une opinion analogue, tandis que Bouisson, Vulpian déniaiant à cette sécrétion toute propriété toxique.

Bouchard injecta à des lapins, par la voie intra-veineuse, de la bile de bœuf diluée au 1/3; il constata qu'il suffit d'introduire par kilogramme de 4 à 6 cmc. pour amener la mort. Opérant dans les mêmes conditions, nous sommes arrivé au même résultat. Mais si on utilise des liquides plus dilués ou si l'on pousse les injections plus lentement, on fait supporter à l'animal des doses deux et trois fois plus élevées.

La bile est donc assez peu toxique. Nous avons même constaté que la bile du lapin, recueillie par une canule introduite dans le canal cholédoque, peut être injectée à la dose de 38 cmc. par kilogramme sans produire le moindre trouble appréciable.

Cette dernière expérience est de beaucoup la plus importante, d'abord parce qu'on a opéré sur des animaux de même espèce, ensuite parce qu'on a utilisé la bile qui s'écoule par le cholédoque et qui est dépourvue de mucus. La bile de bœuf au contraire est recueillie dans la vésicule et contient une forte proportion de mucine et de pseudo-mucine, dont la toxicité n'est pas négligeable.

Poussant plus loin l'analyse, il fallait déterminer le pouvoir toxique des différentes substances entrant dans la constitution de la bile.

D'après Bouchard et Tapret, le glycocholate de soude injecté dans les veines, tue le lapin à la dose de 0 gr. 54 par kilogramme; le taurocholate, à la dose de 0 gr. 46; la biliburine, à la dose de 0 gr. 05. Les recherches de de Bruin, tout en confirmant celles des auteurs précédents, ont donné des chiffres un peu différents : la bilirubine tuerait à des doses variant de 0 gr. 026

à 0 gr. 103 par kilogramme ; les sels biliaires seraient de trois à cinq fois moins actifs.

Il est classique de dire que les sels biliaires excitent les muscles, puis déterminent la coagulation de leur protoplasme. Ils paralyseraient les centres nerveux et diminueraient la conductibilité des nerfs. Les recherches poursuivies par L. Lyon-Caen (1) sur des grenouilles et des escargots établissent que les sels biliaires sont des poisons du type curare. Ils allongent la chronaxie du muscle sans modifier la chronaxie du nerf. Leur action est plus prompte et par conséquent plus intense sur les muscles lents que sur les muscles rapides.

Action sur la circulation. — La clinique a montré, depuis longtemps, que la circulation est troublée dans les cas d'ictère; le pouls est, comme on sait, notablement ralenti. Röhrig, Feltz et Ritter invoquent l'action des sels biliaires, qui, d'après Spallitta, agiraient sur les nerfs intra-cardiaques modérateurs. De Bruin pratiquant des circulations artificielles dans le cœur de la grenouille, admet que la bilirubine a plus d'action que les sels biliaires. Ceux-ci cependant semblent bien tenir sous leur dépendance les troubles cardio-vasculaires. D'après Traube, ils abaisseraient la pression. Les recherches plus récentes de Edmunds tendent à établir que l'effet dépresseur est peu marqué : l'injection de 0 gr. 05 de glycocholate ne produit presque rien; une même dose de taurocholate amène un abaissement de 15 à 20 mm. de mercure. En opérant sur des lapins anesthésiés, Meltzer et Salart ont reconnu que tout dépend de la vitesse et de la concentration. Si l'on injecte rapidement 2 ou 3 cgr. de sels biliaires, on obtient un abaissement de 60 à 70 mm.; si l'on opère lentement, une dose de 10 cgr. donne une chute de 15 à 20 mm.

L'abaissement de la pression semble donc négligeable. Le phénomène le plus important, signalé depuis longtemps par les cliniciens, est le ralentissement du pouls. Les recherches de Berti et Malesani établissent que les sels biliaires ralentissent le pouls en augmentant le tonus du cœur et en diminuant son expansion diastolique. Les phénomènes n'étant pas modifiés par la vagotomie double, on peut conclure à une action sur le myocarde.

Parisot arrive à des conclusions analogues. Chez les lapins, dont le canal cholédoque est lié, on observe un ralentissement des contractions cardiaques que ne modifient ni l'injection d'atropine, ni la section des pneumogastriques. L'injection du sérum sanguin des malades atteints d'ictère, produit les mêmes effets. Les études sur le cœur isolé font constater aussi le ralentissement des mouvements sous l'influence des sels biliaires.

Toutes ces expériences sont concordantes. Cadrent-elles avec les observations cliniques?

Les tracés recueillis par Lian et Lyon-Caen semblent établir que le ralentissement du pouls est dû à une bradycardie totale; le rythme n'est pas mo-

(1) L. Lyon-Caen, L'action de la bile et des sels biliaires sur l'excitabilité neuro-musculaire, *Soc. de Biologie*, 27 juin 1925, p. 237.

difié, mais les contractions se font plus lentement. A une période plus avancée, on observe une dissociation auriculo-ventriculaire. L'excitabilité n'est diminuée que si l'on emploie des solutions de sels biliaires fort concentrées (1). Cependant chez l'homme atteint d'ictère, l'injection de 1 mgr. de sulfate d'atropine accélère légèrement les mouvements. Ce résultat, confirmé par Danielopolu, démontre que, dans ce cas, l'intoxication par les sels biliaires n'est pas assez profonde pour soustraire complètement le cœur à l'influence des pneumo-gastriques.

LES ICTÈRES; LEUR PRODUCTION EXPÉRIMENTALE

On a l'habitude de diviser les ictères en quatre groupes, suivant qu'ils sont dus à un obstacle à l'excrétion biliaire (oblitération ou spasme des voies biliaires); à l'exagération de l'hémolyse ; à un trouble des cellules hépatiques (production exagérée de bile ou défaut d'excrétion par les voies normales) ; à une infection retentissant sur le foie.

Les expérimentateurs ont pu reproduire des ictères chez diverses espèces animales par quatre procédés : ligature du canal cholédoque ; augmentation de l'hémolyse (injection de sang hémolysé ou de poisons hémolysants) : intoxication par des substances lésant les cellules hépatiques ; inoculation de divers agents pathogènes.

La ligature expérimentale du canal cholédoque pratiquée pour la première fois par Saunders, en 1795, agit comme l'obstruction pathologique par un calcul ou l'oblitération par une tumeur et provoque un ictère par rétention. Le mécanisme semble fort simple : la bile, ne pouvant plus s'écouler au dehors, s'accumule dans l'organisme. Cependant on a pu proposer une autre explication. Jagic pense que la ligature du cholédoque agit en amenant un shock cellulaire ; il se ferait une sorte d'inhibition fonctionnelle. Cette théorie s'appliquerait, d'après Pick, aux ictères consécutifs à la migration ou à l'arrêt d'un calcul. Les recherches de Peyton Rous établissent que le mécanisme de l'ictère consécutif aux obstructions des voies biliaires est plus complexe qu'on ne le suppose. Ce n'est pas une résorption ou une absence d'excrétion des produits de la bile. C'est un processus actif, auquel prennent part les canaux biliaires et le parenchyme hépatique. Car les effets diffèrent suivant que la vésicule est comprise dans l'obstruction ou en est exclue et suivant l'état de la circulation portale.

Une très petite quantité de parenchyme hépatique est capable d'assurer une excrétion normale. En faisant la ligature des différents canaux hépatiques, on a constaté qu'il suffit, chez le singe, de laisser fonctionner le quart du foie ; chez le chien un vingtième de la glande peut assurer la dépuration.

Quand la bile ne s'écoule plus par les voies normales, une partie passe encore dans l'intestin, excrétée par les glandes de Lieberkuhn. Ce résultat explique pourquoi, même dans les cas d'ictère par rétention, les matières

(1) Lyon Caen, Action de la bile et des sels biliaires sur l'excitabilité et la conductibilité cardiaques. *Soc. de Biologie*, 25 juin 1927, p. 216.

ne sont pas complètement décolorées ; le pigment est masqué par un excès de graisse, comme on le constate après action de l'éther. Il rend compte aussi d'un fait signalé par Wilbur et Addis et vérifié par Brulé : quand la bile s'écoule au dehors, les matières ne contiennent pas de stercobiline ; si une rétention se produit, la stercobiline apparaît. Brulé pense que le pigment biliaire retenu dans l'organisme se transforme en urobiline dans les tissus et s'élimine à la fois par le rein et l'intestin. On peut se demander si la bilirubine, qui passe directement dans l'intestin, ne s'y transforme pas, comme normalement, en stercobiline sous l'influence des bactéries.

Tandis que chez l'homme la jaunisse persiste jusqu'à la mort, chez le lapin elle diminue peu à peu et, au bout de deux mois, a complètement disparu. Le trouble de la cellule hépatique finit par aboutir à une suppression complète de la fonction.

La stase biliaire, provoquée par la ligature du cholédoque, entraîne toute une série d'altérations anatomiques, que nous ont fait connaître les travaux successifs de Wickham Legg, Charcot et Gombault, Steinhaus, Beloussow, Lahousse, Ribadeau-Dumas et Lecène, Géraudel, Carnot et Harvier, Fiessinger et Roudowska.

On observe d'abord une dilatation irrégulière des canalicules biliaires, qui souvent se rompent par places ; ainsi se produisent des infarctus biliaires, bientôt suivis d'une dégénérescence des cellules et d'une caryocinèse compensatrice. Au bout de 5 ou 6 jours, la stase biliaire est complète ; la bile, d'abord verte, s'éclaircit ; le pigment se dépose sous forme de grumeaux ; parfois de petits calculs se développent, constitués par un mélange de bilirubinate et de carbonate de chaux et de cholestérine. Au bout d'un mois et demi ou deux mois, la sécrétion biliaire est complètement suspendue.

Vers le dixième jour après la ligature on observe, autour des espaces biliaires, des proliférations conjonctives, de forme étoilée, qui peu à peu encerclent les lobules, tout en envoyant des prolongements dans leur intérieur. Le processus conjonctif finit par séparer le système biliaire, par l'isoler et par en amener l'enkystement.

En même temps que se produisent ces lésions, les canalicules biliaires deviennent plus apparents ; ils sont distendus et sinueux. A côté d'eux se développent des néo-canalicules par bourgeonnement des canaux biliaires. Ainsi se constitue une cirrhose, qui affecte parfois le caractère granuleux des cirrhoses humaines et reconnaît pour point de départ une cicatrice péribiliaire.

Les nombreux travaux de Peyton Rous (1) et de ses collaborateurs ont établi que la ligature du canal cholédoque provoque un trouble de la circulation portale. Si la gêne circulatoire devient intense, la bile qui distend les canaux est complètement incolore. C'est ce qui permet de décrire une *hydrohépatose* qui fait pendant à l'hydronéphrose.

(1) Peyton Rous and L.-D. Lavimore, The biliary factor in Liver lesions. *The Journal of exp. Med.*, Aug. 1920, XXXII, 249-272. — P. Mc Master and P. Rous, The biliary obstruction required to produce jaundice. *Ibid.*, 1921, XXXIII, 731-750. Physiological causes of the varied character of stasis bile. *Ibid.*, 1921, XXXIV, 75-95.

Ce qui vient parfois troubler ou masquer les résultats, c'est l'intervention de la vésicule biliaire. Pour en déterminer l'influence, il faut lier d'un côté un canal hépatique, de l'autre le canal cholédoque. Du côté correspondant à la vésicule obstruée, la bile qui s'accumule est jaune; du côté dont la vésicule est exclue, la bile qui s'accumule est blanche. Elle est en même temps plus riche en eau, et ne contient pas ou presque pas de cholestérine.

Si, après avoir lié le canal cholédoque, on jette une ligature sur une branche de la veine porte, la partie privée de circulation s'atrophie ; le parenchyme conserve une couleur brune ; de nombreux et larges infarctus se produisent, mais la cirrhose fait défaut. La portion du foie, qui reçoit en abondance le sang de la veine porte, est volumineuse, d'un jaune intense, mais les cellules ne sont pas nécrosées.

Les ictères qui se produisent quand les voies biliaires sont ou paraissent perméables se divisent en trois groupes, suivant qu'ils sont dus à une destruction anormale des globules rouges, à une intoxication capable de léser les cellules hépatiques, à une infection par les agents pathogènes portant également leur action sur le foie.

Les observations cliniques ont montré la fréquence des ictères, congénitaux ou acquis, liés à une fragilité globulaire.

L'expérimentation permet de reproduire des ictères hémolytiques : le procédé le plus simple consiste à injecter une dissolution de globules rouges dans les veines d'un animal, chien ou lapin. Le foie intervient immédiatement pour transformer le pigment sanguin en pigment biliaire. Mais celui-ci est produit en telle abondance qu'une partie s'échappe par le rein. Si l'on opère sur le lapin, on observe souvent en même temps que la bilirubinurie, de l'hémoglobinurie, le foie de cet animal ayant moins d'aptitude que le foie du chien à transformer le pigment sanguin en pigment biliaire.

On arrive au même résultat en injectant de l'eau dans les veines : ce liquide dissout des globules rouges, met de l'hémoglobine en liberté et provoque ainsi une formation exagérée de bilirubine.

Le plus souvent, les expérimentateurs ont eu recours aux poisons hémolytiques parmi lesquels on peut citer la paraphénylènediamine, la toluylènediamine, l'aniline, le pyrogallol, l'hydrogène arsenié, la phalline, le venin des serpents. C'est la paraphénylènediamine qui a été utilisée dans la plupart des recherches.

L'analyse des faits a donné naissance à plusieurs hypothèses.

Widal, Abrami et Brulé soutiennent que les deux processus fondamentaux qui aboutissent à l'ictère, l'hyperhémolyse et la transformation de l'hémoglobine en bilirubine, se passent dans le sang.

C'est au contraire le foie qui interviendrait et interviendrait seul, d'après Jannovicks et Pick. Etudiant l'ictère consécutif aux injections de toluylènediamine, ces auteurs prétendent que le poison amène une stéatose hépatique ; il y aurait formation d'acides gras qui, comme on sait, exercent une puissante action hémolytique. On constate, en effet, que le foie des animaux qui ont reçu le poison renferme une hémolysine soluble dans les alcools

éthylique et méthylique, dans l'éther et l'acétone. Réciproquement, la toluylènediamine ne dissout pas les globules rouges, même lorsqu'on ajoute des extraits organiques au mélange. Nous revenons ainsi à l'origine exclusivement hépatique des ictères hémolytiques,

Le rôle du foie ressort également des expériences de Austin et Pepper. Si l'on injecte comparativement du sang laqué dans une veine périphérique et dans un rameau de la veine porte, l'ictère est beaucoup plus marqué dans le second cas.

Cependant d'autres organes interviennent, en tête desquels il faut citer la rate.

Gilbert et Chabrol ont montré qu'à l'état normal, les extraits d'organes ne sont pas capables de dissoudre les globules rouges, même si on ajoute au mélange la toluylènediamine. Chez les animaux auxquels on a injecté cette substance, la rate acquiert une action hémolytique manifeste ; elle produit une substance qui se fixe sur les globules et les sensibilise. Ils sont alors facilement dissous dans le foie et abandonnent les matières nécessaires à la production de la bilirubine. Roque, Chalier et Nové-Josserand ont constaté qu'après injection de toluylènediamine, c'est dans le sang de la veine splénique qu'on trouve le maximum d'hémolyse. Si on introduit une petite dose du poison, l'hémolyse se produit exclusivement dans la rate. Nolf est arrivé à des résultats analogues en injectant à des chiens du venin de cobra : l'hémolyse relève également de l'apparition d'une sensibilisatrice d'origine splénique.

Dans certains cas, ces sensibilisatrices passent dans le sang. Ludke, Chauffard et Troisier ont constaté, chez des malades atteints d'ictère avec anémie grave, l'existence d'isolysines et d'autolysines dans le sérum. Mais ces substances, qui expliquent la dissolution des globules et leur fragilité, ne se trouvent que dans les cas graves. Le plus souvent le processus se localise dans l'appareil spléno-hépatique.

L'expérimentation et la clinique confirment le rôle de la rate. L'extirpation de cette glande retarde l'apparition des ictères hémolytiques expérimentaux et peut, chez les malades, amener la guérison ou tout au moins une amélioration notable : l'ictère diminue et finit par disparaître, tandis que le nombre des globules rouges va en augmentant.

On peut placer dans le même groupe les ictères provoqués par les substances toxiques ou les agents infectieux qui lèsent les cellules hépatiques. Parmi les substances toxiques, nous signalerons le chloroforme, l'arsenic et surtout le phosphore. Parmi les agents infectieux, on peut mentionner diverses bactéries et surtout des protozoaires ; chez les animaux, les piroplasmes ; chez l'homme, le tréponème de la syphilis ; les spirochètes de l'ictère infectieux à rechute (*Spirochæta ictero-hemorragiæ*) et de la fièvre jaune (*Leptospira icteroides*). On sait qu'il est facile de reproduire chez le cobaye l'ictère à spirochétose.

Puisque les divers agents pathogènes, toxiques ou infectieux, agissent en lésant la cellule hépatique, le problème se trouve ainsi posé : par quel méca-

nisme l'altération du foie provoque-t-elle la rétention des produits biliaires?

L'expérimentation ne nous fournit pas beaucoup de renseignements.

En injectant de l'huile phosphorée sous la peau d'un chien porteur d'une fistule biliaire, on voit tout d'abord augmenter la sécrétion de la bile : ce premier phénomène est en rapport avec une congestion du foie, puis survient la dégénérescence rapide de la glande qui reste volumineuse ou s'atrophie. La sécrétion de la bile diminue et, à ce moment, c'est-à-dire du deuxième au cinquième jour de l'empoisonnement, l'ictère se développe. L'évolution est analogue chez l'homme.

Les cellules hépatiques étant ainsi lésées ne doivent pas continuer à fabriquer un excès de bile. Voilà comment on a été conduit à supposer que l'ictère est dû à l'insuffisance des cellules qui deviennent incapables d'excréter les produits élaborés dans les autres parties de l'organisme. Cette conception s'appuie sur l'hypothèse, que nous avons longuement discutée, de la production extra-hépatique du pigment biliaire. Si elle a été acceptée par beaucoup de cliniciens, elle semble fragile à la plupart des physiologistes. On peut donc dire que l'histoire des ictères, malgré les intéressantes recherches auxquelles elle a donné lieu dans ces dernières années, est loin d'être achevée. Il est probable qu'en en continuant l'étude, on aboutira à des résultats fort importants sur la physiologie de la cellule hépatique et sur le mécanisme de la sécrétion biliaire.

LES INFECTIONS BILIAIRES

Il est démontré, depuis longtemps, que les voies biliaires sont facilement envahies par des microbes. Les interventions chirurgicales ont permis de constater que la bile est fréquemment infectée. Blumenthal examinant la bile recueillie au cours de 14 opérations sur les voies biliaires, obtint les résultats suivants : bile sans microbes, 4 cas ; coli-bacille, 4 cas ; bacille typhique, 4 cas ; bacille paratyphique, 1 cas ; bacille indéterminé, 1 cas.

Ce sont les bacilles du groupe coli-typhique que l'on décèle le plus souvent. Mais on a signalé beaucoup d'autres microbes, staphylocoque, streptocoque, tétragène, bacille du choléra, pneumo-bacille, bacille tuberculeux, bacilles anaérobies.

Pour expliquer l'infection des voies biliaires, deux théories sont en présence : l'une suppose l'ascension des microbes qui profitent du trouble apporté par la maladie dans la sécrétion biliaire, pour remonter du duodénum dans le canal cholédoque ; l'autre affirme que les microbes, après avoir envahi le sang, s'échappent par les voies biliaires. Ce dernier mécanisme d'infection est le plus fréquent. Rosenow a obtenu des cholécystites en injectant dans les veines un streptocoque ; le même microbe introduit dans les voies biliaires n'a produit aucun trouble.

De nombreuses recherches établissent que les bacilles du groupe coli-typhique, bacille typhique, bacilles paratyphiques, colibacille, injectés dans les veines, passent facilement dans la bile. Ils y apparaissent vers la deuxième

heure et commencent à diminuer de nombre vers le 4e ou 5e jour. Puis, peu à peu ils finissent par disparaître; mais, en certains cas, ils persistent fort longtemps, jusqu'à 3 mois (Blachstein, Cushing) et 4 mois (Welch, Dörr).

Cette longue persistance s'explique, d'après Vincent, par ce fait que les anticorps du sang, bien qu'ils passent dans la bile, n'y restent pas. Aussi ce liquide est-il dénué de propriétés bactéricides chez les animaux infectés ou immunisés.

Les expériences de Breton, Bruyant et Mezie montrent avec quelle facilité les bacilles ingérés passent dans la bile. On fait avaler à des animaux des cultures d'un bacille, *Bacillus prodigiosus*, qu'il est facile de reconnaître à la couleur rouge de ses colonies. La bile, examinée de 3 à 4 heures après le repas, contient le microbe dans 60 p. 100 des cas, quand la culture est ingérée, mélangée à de la pulpe de betterave ou à du lait. La proportion des résultats positifs n'est que de 8 p. 100 quand les bacilles sont en suspension dans l'eau salée. Dans tous les cas, l'infection des voies biliaires ne se produit pas par ascension des germes, mais par infection préalable du sang.

Pour expliquer le passage des microbes du sang dans les voies biliaires, on invoque un arrêt dans les capillaires du foie et une émigration du sang vers les canalicules biliaires. Les éléments figurés suivraient le même chemin que les matières dissoutes. D'après Chiaroluza les microbes pénétreraient directement dans la vésicule, dont les capillaires seraient bourrés de bacilles formant parfois de véritables embolies. Cette conception est étayée par l'expérience suivante : la ligature ou même la résection du canal cystique n'empêche pas la pénétration des bacilles dans la vésicule, preuve évidente de leur arrivée directe sans infection des voies biliaires.

Les microbes peuvent aussi passer directement du sang dans le tube digestif, comme on le constate chez les animaux dont on a lié le canal cystique et le canal cholédoque. Ainsi trois voies d'élimination leur sont ouvertes : les canaux biliaires, la vésicule, la muqueuse intestinale

La présence de bacilles dans les voies biliaires et dans la vésicule ne suscite souvent aucune réaction appréciable et ne provoque aucun trouble. Ce résultat est important. Les bacilles qui colonisent ainsi dans les voies biliaires, s'éliminent constamment par les matières fécales et les sujets sains porteurs de germes peuvent servir à la dissémination des infections; dans d'autres cas l'infection de la vésicule se traduit par le développement de lésions catarrhales, sécrétion exagérée du mucus et chute épithéliale, lésions superficielles qui finissent par guérir ou qui gagnent en profondeur et aboutissent au développement de cholécystites et d'angiocholites suppurées. Toutes ces lésions ont été reproduites sur les animaux et minutieusement étudiées par les expérimentateurs.

VI

GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

LE GLYCOGÈNE

Si l'on épuise par l'eau bouillante le foie d'un animal qui vient d'être sacrifié, on constate, après s'être débarrassé des matières protéiques, que le liquide obtenu renferme divers hydrates de carbone : l'un est identique au glycose et réduit la liqueur cupro-potassique; un autre est analogue à l'amidon et peut se transformer en glycose, ce qui lui a valu le nom de matière glycogène.

La *matière glycogène* a été découverte par Cl. Bernard, qui l'avait tout d'abord considérée comme de la graisse (1). Il l'a rapprochée ensuite de l'amidon ajoutant que « aucun autre organe ne la possède (2) ». Rouget, Colin montrèrent que le glycogène se rencontre dans un grand nombre d'organes et de tissus, ce qui est exact; mais ils tombèrent dans l'erreur en soutenant que la glycogénie est un phénomène banal, n'ayant aucune importance physiologique.

La distribution du glycogène varie suivant qu'on l'étudie chez l'adulte ou chez le fœtus. Pendant la première moitié de la vie intra-utérine, le foie ne contient pas de sucre. La glycogénie est disséminée dans les diverses portions de l'embryon et dans ses annexes. Chez les ruminants, on voit sur la face interne de l'amnios des plaques atteignant 3 et 4 mm. et renfermant du glycogène; chez les carnivores, cette matière est localisée à la périphérie du placenta; chez les rongeurs, elle est représentée par une couche blanchâtre de cellules épithéliales glycogènes, situées entre le placenta maternel et le placenta fœtal ; chez les oiseaux enfin, les cellules du glycogène se trouvent dans la vésicule ombilicale.

Le glycogène apparaît d'abord dans le cœur de l'embryon, puis dans les tissus épithéliaux de recouvrement : épithélium cutané, surface des muqueuses digestive, respiratoire, génitale, urinaire; les cellules des conduits excréteurs des glandes en renferment également, alors que les culs-de-sac en sont dépourvus; à la même époque, on en rencontre dans les fibres musculaires, tandis que les glandes, y compris le foie, n'en contiennent pas.

Vers le milieu de la vie intra-utérine la glycogénie cesse d'être diffuse pour se localiser dans le foie. En même temps, l'eau de l'amnios et l'urine, qui jusque-là étaient sucrées, cessent de l'être. Ces remarquables transfor-

(1) Cl. Bernard, Recherches sur une nouvelle fonction du foie considéré comme organe producteur de matière sucrée chez l'homme et chez les animaux. *Thèse de doct. ès sciences*, Paris, 1853. — Sur les phénomènes glycogéniques du foie. *Soc. de Biologie*, 1855, p. 2.

(2) Cl. Bernard, Nouvelles recherches expérimentales sur les phénomènes glycogéniques du foie. *Mémoires de la Société de Biologie*, 1857, p. 3-7.

mations suivent de très près le développement des îlots de Langerhans. Il y a là une relation embryogénique, mise en évidence par Aron, qui souligne la synergie fonctionnnelle du foie et du pancréas, et fait pressentir le rôle des îlots de Langerhans dans la régulation de la glycogénie hépatique.

Au moment de la naissance, le foie est riche en glycogène : chez un nouveau-né de 4 kgr. dont le foie pesait 238 gr., G. Salomon trouva 11 gr. de cette substance. Butte en a décelé dans le foie des chiens nouveau-nés 2 à 3 fois plus que dans le foie des adultes. Chez l'adulte, ce sont, en dehors du foie, les muscles qui en contiennent le plus : la quantité en est variable, mais il semble que la totalité du système musculaire en renferme moitié moins que le foie.

Le glycogène se rencontre encore dans les tissus en voie de formation ou de prolifération. Il est très abondant dans les tumeurs cancéreuses. On en trouve dans les cartilages, les épithéliums; on peut en déceler dans le rein des diabétiques, comme l'a montré Ehrlich. Rouget en a constaté la présence dans le vagin, l'utérus, la peau où il aurait la même signification que la chitine chez les tuniciers. On l'a encore signalé dans la rate, le pancréas, le cerveau (Pavy) et même dans le sang; mais, il n'est pas probable qu'il soit dissous dans ce liquide : il se trouve dans les globules blancs.

Ziegler fait remarquer qu'on a souvent considéré, comme de nature amyloïde, des foyers d'infiltration glycogénique.

Il semble donc que le glycogène soit beaucoup plus répandu qu'on ne l'avait cru tout d'abord. Mais, ce résultat n'infirme en rien les idées de Cl. Bernard, et le foie n'en reste pas moins le principal réservoir du glycogène. C'est ce que démontrent les résultats suivants empruntés à Schöndorff, qui a dosé le glycogène dans les principaux organes de 7 chiens. Voici les chiffres les plus élevés et les plus faibles, ainsi que les moyennes. Les résultats sont rapportés à 100 gr. :

	Maximum	Minimum	Moyenne
Foie	18,69	4,35	11,615
Muscles	3,721	0,719	2,054
Intestin	1,716	0,025	0,858
Os	1,763	0,183	0,842
Peau	1,597	0,085	0,676
Cœur	1,207	0,099	0,492
Cerveau	0,266	0,043	0,201
Sang	0,006	0,001	0,004

La quantité de glycogène que le foie renferme varie suivant l'espèce animale et suivant le régime; chez le lapin on trouve de 6,8 ou 7,2 (Richardson) à 16,8 p. 100 (Otto et Voit) ; chez le chien 6,8 (Junkersdorf : moyenne de 7 analyses). Schöndorf a trouvé 4,35 chez les chiens au régime carné et 17,1 chez les chiens au régime mixte.

Bierry et Mme Gruzewska, dosant le glycogène et les autres hydrates de carbone contenus dans le foie de diverses espèces animales, trouvent les

résultats suivants, qui sont rapportés à 100 gr. de tissu frais et sont exprimés en glycose :

	Glycogène	Autres hydrates de carbone
	gr.	gr.
Chien I	5,20	2
Chien II	3,70	1,40
Lapin	12,12	1,32
Poulet.	0,78	0,90
Marmotte (+ 12°)	3,95	0,29
— (+ 10°) . . .	4,20	0

Par comparaison on a pratiqué les mêmes dosages dans les muscles du chien II et on a trouvé 1 gr. 44 de glycogène et seulement 0 gr. 06 d'hydrates de carbone.

Ces résultats sont intéressants. Ils montrent que le foie contient toujours une assez forte proportion de sucre, sauf chez les animaux hibernants. Chez la marmotte dont la température était à 12° il y avait 0,20 de sucre, mais chez celle dont la température était tombée à 10° toute la réserve hydrocarbonée était constituée par du glycogène.

Les dosages de Goldfederowa ont montré que chez la grenouille la teneur en glycogène est très variable; 14 à 0,2 p. 100 dans le foie; 0,9 à 0,4 dans les muscles. C'est au début de l'automne qu'on trouve les chiffres les plus élevés : 13 à 14 p. 100 en octobre et en novembre; pendant l'hiver, le glycogène est consommé et la proportion tombe à 4 en mars et à 2 en avril; puis elle remonte mais n'est encore que de 4 en septembre (Kato).

En injectant à des lapins du glycose par la voie sous-cutanée, Lucien et Parisot ont vu augmenter le rapport du poids du foie au poids du corps. Chez les animaux témoins, il oscillait entre $\frac{1}{35}$ et $\frac{1}{30}$. Chez ceux qui recevaient du sucre, il monta à $\frac{1}{29}$ et même à $\frac{1}{11}$. La surcharge glycogénique entraîne ainsi une hypertrophie du foie et peut aboutir à des altérations cellulaires analogues à celles qu'on observe dans les intoxications.

Préparation du glycogène hépatique. — Pour préparer le glycogène, on doit s'efforcer d'arrêter, le plus promptement possible, toute activité cellulaire. Aussitôt l'animal sacrifié, on enlève le foie et on le plonge dans une grande quantité d'eau bouillante, environ 20 fois le volume de l'organe. On le sectionne en lanières dans l'eau bouillante et, après une dizaine de minutes, on prend les morceaux de foie et on les écrase dans un mortier. Le magma obtenu est épuisé par l'eau bouillante, jusqu'à ce que les liquides de lavage restent clairs ; on les réunit, on les concentre et on les filtre. Généralement on se contente de décolorer la liqueur au moyen du noir animal, puis, de précipiter le glycogène par l'alcool et de le laver à l'alcool et à l'éther.

Pflüger a fait avec juste raison la critique de cette méthode. Il a montré que l'extraction du glycogène n'est possible que si l'on a détruit le tissu

hépatique par des alcalis caustiques. Il faut pour 20 gr. de tissu employer 90 cmc. d'eau et 10 cmc. d'une lessive de soude à 15 0/0. Le tissu hépatique est complètement dissous sans que le glycogène soit attaqué. Après avoir précipité les alcali-albumines ainsi formées, on transforme le glycogène en glycose et on fait le dosage par les procédés habituels. On constate ainsi que la réserve glycogénique, évaluée autrefois à 10 ou 11 gr. p. 1.000, atteint 40 et souvent dépasse ce chiffre.

Lorsqu'on opère sur des fragments d'organe ou lorsqu'on poursuit des recherches sur de petits animaux comme les souris, on peut, suivant le conseil de Policard et Noël, recourir à un procédé néphélométrique, d'après la méthode classique de Frænkel-Garnier. Le foie rapidement pesé, est broyé avec du sable de Fontainebleau, au contact de 50 cmc. d'une solution d'acide trichloracétique à 4 p. 100. Après une demi-heure de contact, on centrifuge et la solution claire ainsi obtenue est additionnée de 3 fois son volume d'alcool à 96°. Le liquide devient opalescent. On le compare aussitôt au néphélomètre avec un liquide témoin préparé en ajoutant 3 fois son volume d'alcool à 96° à une solution à 0,1 p. 100 de glycogène pur dans l'eau.

On peut encore apprécier la teneur en glycogène par l'examen microscopique, en opérant sur des morceaux de foie, qui ont été plongés dans l'alcool aussitôt après leur prélèvement. Autrefois on se contentait de traiter les coupes par de la gomme contenant du réactif iodo-ioduré. Les masses de glycogène étaient colorées en brun-acajou. Aujourd'hui on colore le glycogène par la créoso-fuchsine à chaud, suivant le procédé de Vastarini-Cresi. Il y a un parallélisme remarquable entre la réaction histologique et le dosage chimique.

Propriétés du glycogène. — Le glycogène, appelé encore amidon animal, zoamyline (Rouget), bernardine (Pavy), hépatine (Pavy), se présente, quand il est bien préparé, sous l'aspect d'une poudre amorphe, blanche, légère, inodore.

C'est une matière colloïde, formant dans l'eau une pseudo-solution opalescente. L'examen à l'ultra-microscope permet de la déceler sous l'aspect de points brillants.

Le glycogène ne traverse pas la membrane du dialyseur et subit le transport électrique : il est entraîné vers le pôle positif.

La solution est fortement dextrogyre : $[\alpha]_D = + 196,57$.

Le glycogène a pour formule, comme l'amidon $[(C^6H^{10}O^5)^2]^n$. On n'a pas encore exactement fixé sa grosseur moléculaire. Quelques savants ont adopté l'exposant 24. Le poids moléculaire serait dans cette hypothèse, de 7.776.

Des travaux récents ont montré les analogies très grandes, plus grandes qu'on ne l'avait supposé tout d'abord, entre le glycogène et l'amidon. Ce dernier corps est constitué, comme on sait, par la polymérisation d'un grand nombre de diamyloses cristallisables $(^6H^{10}O^5)^2$. La grosseur molécu-

(1) Pflüger, Article : Glycogène, *Dict. de Physiologie de Ch. Richet*, t. VII, p. 228-499, Paris, 1906.

laire a été très diversement appréciée, ce qui tient très probablement à la pluralité des amidons. On trouve, en effet, qu'elle peut osciller entre 4.860 et 103.300, la moyenne est d'environ 26.000 ce qui donne pour formule $[(C^6H^{10}O^5)^2]^{80}$ et pour poids moléculaire 25.932,32.

En appliquant à l'étude du glycogène les méthodes qui nous ont renseignés sur la structure de l'amidon, on a constaté que les deux corps peuvent facilement être décomposés en diamyloses cristallisées. C'est ce qui se produit sous l'influence d'un bacille, *Bacillus macerans*.

Le glycogène, traité par du sulfate neutre de méthyle $SO^4(CH^3)^2$, puis par de l'eau de baryte, donne un méthyl-glycogène identique au méthyl-amidon : mêmes propriétés physiques, même solubilité dans l'eau, l'alcool, le chloroforme et le bromoforme. Les deux corps prennent une coloration brune sous l'influence du réactif iodo-ioduré. On a obtenu un hydroxyle sodique $(C^6H^{10}O^5)^2NaOH$ identique avec l'amidon et le glycogène.

La différence entre les deux corps, que met en évidence la réaction iodée, tient-elle simplement à une différence de polymérisation?

Karrer (1) ne le pense pas. Les travaux de Maquenne, confirmés par Samec et Zwikker, font admettre que l'amidon est formé de deux parties : l'une, l'amylose ou amidon soluble qu'il ne faut pas confondre avec la diamylose cristallisable, se colore en bleu par l'action de l'iode et ne donne pas de cendres ; l'autre, l'amylopectine, qui forme avec l'eau un empois, contient du potassium, du calcium et environ 0,175 P^2O^5 p. 100. Avec l'iode elle donne une coloration rouge violacé, qui rappelle celle du glycogène. L'amylopectine étant, comme l'amidon soluble, formée par une polymérisation de diamyloses cristallables, on est conduit à supposer que ses caractères particuliers tiennent à la présence de phosphates. Or le glycogène, quelque purifié qu'il soit, donne toujours des cendres. La teneur en P^2O^5 est 0,72 p. 100 dans les sols et 0,12 dans les gels. Le glycogène se rapproche ainsi de l'amylopectine. Ce qui justifie encore ce rapprochement, c'est que nous savons, par les travaux de Lebedew et de Harden Young et par ceux de Embden, que l'amidon attaqué par la levure et le glycogène hydrolysé par le muscle, donnent toujours une certaine quantité d'acide phosphosaccharique.

Les solutions de glycogène prennent, sous l'influence du réactif iodo-ioduré, une coloration rouge vineux, et une teinte brune quand la substance n'est pas pure ; cette coloration disparaît quand on chauffe le liquide, pour reparaître quand on le laisse refroidir.

Le glycogène est précipité par le tanin, la chaux, la baryte, l'acétate basique de plomb : cette dernière réaction permet de le distinguer de la dextrine. Il précipite par l'alcool. Mais il faut d'autant plus d'alcool pour amener sa précipitation que la préparation est plus pure. Il suffit d'ajouter un peu de chlorure de sodium pour voir un dépôt se produire aussitôt.

Le glycogène ne réduit pas les liqueurs cupro-potassiques. Cependant

(1) P. Karrer, Der Aufbau der polymeren Kohlenhydrate. *Ergebnisse der Physiologie*, 1922, XX, 433-476.

il possède, comme le glycose, un pouvoir réducteur et un pouvoir oxydant qu'on met en évidence en le faisant agir soit sur du bleu de méthylène soit sur de la pyrocatéchine. Son action oxydante sur l'adrénaline est très manifeste.

Les solutions colloïdales de glycogène sont éclaircies par les liquides alcalins même étendus. C'est ce que produisent les dilutions de potasse ou de soude à 1/100.000 (Jacot). Chauffé avec la potasse, le glycogène hépatique n'est pas attaqué, mais il perd son opalescence et se rapproche ainsi du glycogène musculaire dont les solutions sont transparentes.

Les acides provoquent une floculation qui disparaît sous l'influence des bases. Les solutions concentrées de sulfate de magnésium ou d'ammonium ont une influence analogue. La floculation est également obtenue avec l'alcool éthylique, les chlorures de mercure, de cuivre, de zinc, de baryte, le lactate de fer. Le glycogène et la lécithine mis en contact forment, mais assez lentement, une floculation réciproque. L'insuline exerce également sur le glycogène une action floculante. Jacot (1), à qui nous devons tous ces détails, a encore étudié le pouvoir d'adsorption du glycogène qui est très marqué avec certains métaux, comme le fer ou le cuivre.

Traité par l'acide azotique concentré, le glycogène donne de la xyloïdine, détonant à 180°.

Le glycogène se transforme facilement en sucre et, réciproquement, Erwin Voit a réussi à transformer le glycose en glycogène.

Quand on fait bouillir le glycogène pur en présence d'acide sulfurique dilué, ou mieux dans une solution contenant 2 p. 100 d'acide chlorhydrique, on obtient du glycose. On admet que 97 p. 100 du glycogène sont transformés en sucre. Il faut multiplier par 0,927 la quantité de sucre fournie par le dosage pour connaître la teneur du liquide en glycogène.

Mme Gatin-Gruzenska met du glycogène en contact avec de l'eau oxygénée à la température de 38°. Il se fait un dégagement de CO^2, en même temps qu'il se forme de la dextrine, du maltose et de l'acide gluconique. Il y a donc à la fois hydratation et oxydation. On sait d'ailleurs que l'eau oxygénée, dans maintes circonstances, donne naissance à des processus d'hydrolyse.

Sous l'influence des ferments amylolytiques, le glycogène se transforme en dextrines, isomaltose, maltose et, finalement, glycose. Ces transformations successives se font très rapidement. Aussi, les stades intermédiaires passent-ils facilement inaperçus.

DISTRIBUTION DU GLYCOGÈNE DANS LE FOIE

Le glycogène, dont la quantité varie suivant une foule de circonstances que nous indiquerons plus tard, semble également réparti dans les diverses portions du foie ; mais, si l'on étudie chaque lobule, on constate que ce

(1) M. Jacot, Glycogène, adrénaline et insuline, 1 vol. de 211 pages, Paris, 1926.

sont les cellules centrales qui en sont le plus chargées ; et, pour chaque cellule, c'est dans la partie qui regarde le centre du lobule que cette matière s'accumule ; il en résulte que, dans un lobule, le glycogène va en diminuant de la périphérie au centre ; autrement dit, il semble que le glycogène tende constamment à s'accumuler dans les portions avoisinant les origines

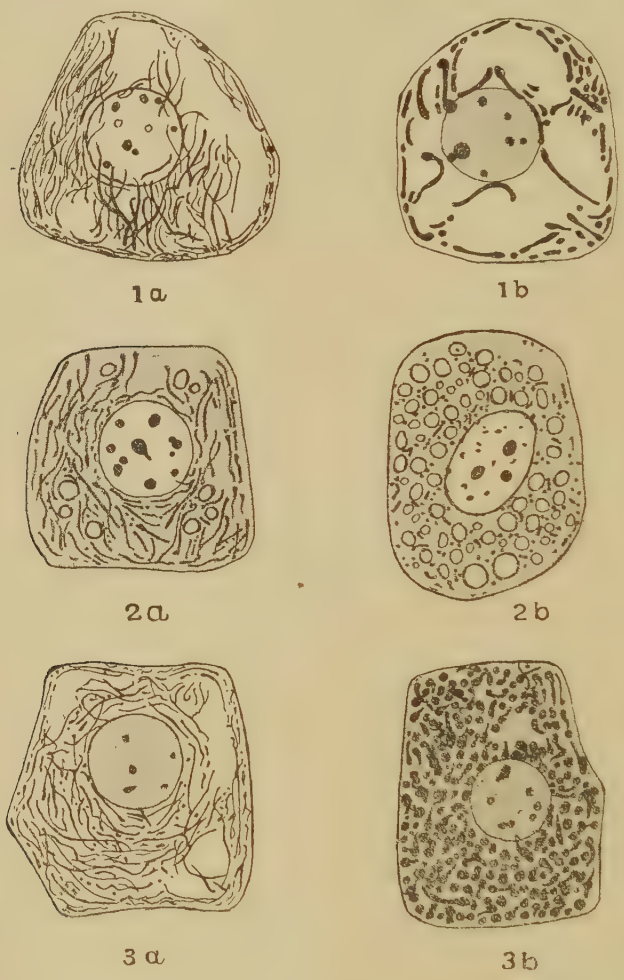


Fig. 5 (d'après R. Noël). — Cellules hépatiques après nourriture aux hydrates de carbone (1 *a*, 1 *b*), au lard gras (2 *a*, 2 *b*), au blanc d'œuf cuit (3 *a*, 3 *b*).

des veines sus-hépatiques, d'où il sera, après saccharification, entraîné dans la circulation sanguine.

Cl. Bernard, Robin, Schiff pensaient que le glycogène se dépose dans les cellules sous forme de granulations. D'après Arnold, les productions colorables par la safranine et la fuschsine acide, qu'on désigne sous le nom de plasmosomes, sont des granulations de glycogène. Cette substance

s'accumulerait ainsi autour des noyaux et contribuerait également aux formations réticulées et fasciculées qui constituent l'appareil mitochondrial.

L'opinion d'Arnold semble contredite par les faits les plus récemment observés. Les expériences de Rathery démontrent que les plasmosomessont extrêmement abondants chez les lapins dont le foie est totalement ou presque totalement dépourvu de glycogène, à la suite d'une inanition prolongée, complétée parfois par des injections d'adrénaline ou de sulfate de strychnine. D'un autre côté, Launoy a établi que les formations réticulées du prétendu appareil mitochondrial ne s'observent pas sur les morceaux de foie prélevés aussitôt après la mort et convenablement fixés. Ce sont simplement des altérations d'origine autolytique.

On peut donc conclure, comme l'avaient déjà fait Bock, Hoffmann, Ranvier, que le glycogène s'accumule dans le foie à l'état de masses amorphes, en suspension colloïdale. Les plasmosomes semblent en rapport, non pas avec la formation glycogénique, mais avec la sécrétion biliaire.

L'examen histologique a permis de reconnaître que l'aspect des cellules hépatiques varie avec le régime. R. Noël (1) qui a repris avec soin l'étude de la question, après Heidenhain, Afanassiew, Bœhm, Gilbert et Jomier, Fiessinger, a montré que le protoplasma des cellules provenant d'animaux soumis à un régime hydrocarboné, est remarquable par de vastes plages blanches limitées par des travées cytoplasmiques partant de la zone périnucléaire et se raccordant à la bordure protoplasmique périphérique. Le chondriome est raréfié dans les travées qui limitent les espaces clairs. Les plages claires, qui renferment chacune un ou deux corpuscules graisseux, semblent constituées par des amas de glycogène (fig. 5).

INFLUENCE DU JEÛNE ET DE L'ALIMENTATION SUR LA RICHESSE GLYCOGÉNIQUE DU FOIE

Sous l'influence du jeûne, le glycogène hépatique diminue et il est classique d'ajouter qu'il finit par disparaître. Ce dernier résultat qui précède de peu la terminaison fatale, s'observe au bout d'un temps qui varie notablement, suivant l'espèce sur laquelle on opère et l'état antérieur du sujet.

On donne comme moyennes pour la disparition du glycogène les chiffres suivants :

Rat	2 jours
Cobaye	2 —
Poule	3 à 4 —
Lapin	4 à 8 —
Chien	3 semaines
Grenouille	l'été, 2 à 6 semaines l'hiver, 3 à 4 mois
Colimaçon, limace	20 jours

(1) R. Noël, Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique de la souris blanche. *Soc. de Biologie*, 1922, LXXXVI, 120. — Recherches histophysiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. *Thèse pour le doctorat ès science naturelles*. Paris, 1922-1923.

Tous ces résultats devraient être soumis à une révision sérieuse. Trop souvent pour rechercher le glycogène, on a eu recours à des méthodes imparfaites. C'est ce que fait justement remarquer Pflüger. En utilisant son procédé de dosage qui consiste essentiellement à détruire le parenchyme hépatique par un chauffage prolongé dans une solution de potasse, Pflüger a constaté que le jeûne ne fait jamais disparaître la totalité du glycogène hépatique et que cette substance diminue dans des proportions très variables, alors que les animaux semblent placés dans des conditions identiques. Il cite l'exemple d'un chien dont le foie, après 20 jours de jeûne, renfermait encore 4,8 p. 100 de glycogène. Réciproquement, Külz ayant donné à 16 pigeons des rations alimentaires identiques pendant 8 jours, les sacrifia et obtint des résultats nullement comparables : chez deux animaux le foie avait perdu son glycogène; chez les 14 autres la proportion variait de 0,46 à 6,95 p. 100.

Cependant Machaïlesco, en opérant sur le chien et en utilisant la méthode de Pflüger, a constaté que parfois le glycogène a disparu au bout de 15 à 20 jours de jeûne. Le plus souvent on en trouve encore après 21 jours, mais seulement à l'état de traces. Il semble que chez les animaux dont le foie ne contient plus de glycogène, un autre facteur est intervenu qui a ajouté son influence à celle de l'inanition. Très souvent les animaux inanitiés succombent au milieu de convulsions et ce sont les mouvements musculaires qui épuisent la réserve glycogénique.

On peut d'ailleurs, pour favoriser la disparition du glycogène, provoquer chez l'animal de violentes contractions musculaires, par exemple en le contraignant à un travail fatigant dans un appareil rotatoire ou en le soumettant pendant 5 heures à l'influence de la strychnine. Le glycogène, ou plutôt le sucre qui en dérive, étant utilisé pour les dépenses énergétiques des muscles en fonctionnement, le foie et les muscles perdent leur réserve hydrocarbonée. Ces expériences sont délicates, trop souvent les convulsions strychniques, malgré la respiration artificielle, entraînent la mort de l'animal. Les résultats ne sont pas non plus parfaitement constants : du glycogène peut se reformer aux dépens des réserves contenues dans les divers organes et du glycose que renferme le sang. C'est ce que démontrent les expériences de Frentzel.

L'influence primordiale des convulsions ressort des expériences de B. et C. Heymans (1) qui ont montré que, chez le lapin, la teneur du foie en glycogène ne diminue pas notablement quand on a provoqué de l'hypoglycémie, s'il ne se produit pas de convulsions.

Mme Gatin-Gruzewska propose une autre méthode. Aux animaux soumis depuis quelques jours au jeûne, elle injecte dans le péritoine, 1 mgr. d'adrénaline par kilogramme. Le glycogène disparaît à peu près complètement dans ces conditions.

Quand le glycogène hépatique est fortement diminué par un jeûne pro-

(1) B. et C. Heymans, Influence de l'insuline sur le glycogène hépatique. *Soc. de Biologie*, XCIII, 30 mai 1926, p. 50.

longé, on peut, en reprenant l'alimentation, déterminer quelles substances sont capables de reformer la réserve hydrocarbonée. Comme il était facile de le prévoir, le glycose se place en tête de la liste. Si on fait ingérer du sucre à un animal inanitié et si on le sacrifie quelques heures plus tard, on trouve dans le foie une forte proportion de glycogène. L'expérience directe démontre que le foie emmagasine réellement le sucre : car l'injection de glycose par une veine périphérique est suivie d'une élimination proportionnelle par l'urine; la même dose introduite par une branche de la veine porte, reste dans l'économie, ce qui prouve son arrêt par le foie. Mais le résultat ne s'observe que si la solution employée est suffisamment diluée et si elle est injectée avec une certaine lenteur (Cl. Bernard). Les substances que le foie arrête traversent librement la glande, quand elles arrivent en trop forte proportion au contact des cellules. C'est une règle générale, dont nous trouvons ici un premier exemple.

Une démonstration encore plus rigoureuse nous est fournie par Luchsinger et par Grübe, qui, au moyen de perfusions, ont démontré l'arrêt du glycose et sa transformation en glycogène.

Par la méthode des circulations artificielles ou par l'introduction des solutions sucrées dans une veine mésaraïque, Luchsinger, Grube, Freund et Popper ont constaté que le glycose et le lévulose sont les principaux producteurs du glycogène. Les expériences de Grube ont été faites sur des foies de chat, irrigués avec une solution isotonique contenant 1 p. 100 de glycose. Voici les moyennes de quatre expériences :

	Glycogène	Hydrates de carbone
Avant l'irrigation.	1,21	2,42
Après l'irrigation.	2,23	3,44

Les résultats obtenus avec le galactose sont inconstants. Ishimosi laisse des lapins à l'inanition pendant 4 jours ; la teneur du foie en glycogène tombe à 0,27 p. 100 ; il injecte alors du glycose ou du lévulose ; le glycogène se reforme et la proportion monte à 5 p. 100. S'il emploie du galactose ou un disaccharide, saccharose ou lactose, le foie ne reforme pas sa réserve glycogénique.

En opérant sur des oiseaux, Fischler a constaté que le galactose introduit dans les veines ne passe qu'en faible proportion dans les urines : 4 à 10 p. 100 de la quantité introduite. Après extirpation du foie, l'élimination rénale atteint 79 p. 100. Grube, opérant sur des tortues, pratique des circulations artificielles à travers le foie; il trouve que la proportion de glycogène augmente de 1.000 p. 100 avec le glycose; 49 à 84 avec le lévulose ; avec le galactose l'augmentation est très variable : tantôt elle est nulle ; tantôt elle atteint 52 p. 100.

Quel que soit le sucre employé, le glycogène hépatique est semblable et

(1) Grube, On the formation of Glycogenen in the artificially perfused Liver. *Journal of Phys.*, 1903, XXIX, 276. — Untersuchungen über die Bildung des Glycogens in der Leber. *Pfluger's. Archiv.*, 1907, CXVIII, 1.

donne toujours du glycose par hydrolyse. Ainsi le lévulose perd son caractère lévogyre, transformation qui paraissait autrefois fort mystérieuse, mais qu'on reproduit assez facilement en dehors de l'organisme.

Entre le lévulose et le glycose, le glycogène constitue-t-il un chaînon indispensable ? Il ne le semble pas. Les expériences d'Isaac tendent à démontrer que le foie est capable de transformer directement le d-lévulose en d-glycose. C'est ce qu'il a constaté par la méthode des circulations artificielles : le lévulose ajouté au sang circulant disparaît progressivement et est remplacé par du dextrose.

Paulesco opère sur des animaux inanitiés ; il prélève un lobe du foie et y dose le glycogène par la méthode de Pflüger. Puis il donne à l'animal un régime déterminé. Au bout de quelques jours, il le sacrifie et dose le glycogène hépatique. En appliquant cette méthode aux différents hydrates de carbone, Paulesco a trouvé les chiffres suivants. Nous reproduisons les moyennes de ses expériences :

Glycogène après le jeûne	Substance ingérée	Glycogène après l'ingestion
0,17	Glycose	3,9
0,02	Saccharose	4,93
0,82	Lactose	4,94
0,26	Maltose	2,69
0,36	Dextrine	3,51
0,48	Amidon	3,99

Les disaccharides ne forment du glycogène qu'après avoir été dédoublés dans l'intestin. Le maltose donne, comme on sait, deux molécules de glycose ; le lactose une molécule de glycose et une de galactose ; le saccharose, une molécule de glycose et une de lévulose. Tous ces sucres aboutissent donc à des monosaccharides producteurs de glycogène. En opérant sur des chiens auxquels on avait pratiqué un abouchement de la veine porte dans la veine cave, Brandt a vu que l'utilisation du lactose diminue de 42 p. 100 et l'utilisation du galactose de 79 p. 100. La galactosurie peut donc être considérée comme une manifestation de l'insuffisance hépatique.

Les trisaccharides se comportent comme les disaccharides : pour donner du glycogène, ils doivent être décomposés et ramenés aux monosaccharides correspondants. Ainsi le raffinose donne dans l'intestin du lévulose et du mélibiose et ce dernier se dédouble à son tour en galactose et glycose.

Parmi les hexosanes, l'amidon est, comme on sait, le plus important. Après avoir été transformé en une série de dextrines, il donne du maltose et finalement deux molécules de glycose. L'inuline donne du lévulose se transformant, comme nous l'avons vu, en glycogène dextrogyre. Le tableau suivant rend compte de ces transformations successives :

Polyoses (*Hexosanes*) $(C^6H^{10}O^5)^n$	Trisaccharides $C^{18}H^{32}O^{16}$	Disaccharides $C^{12}H^{22}O^{11}$	Monosaccharides (*Hexoses*) $C^6H^{12}O^6$		
Amidon Glycogène	→	Maltose	Glycose Glycose		
		Saccharose	Glycose Lévulose		
Inuline	→		Lévulose	Glycogène $(C^6H^{10}O^5)^n$ →	Glycose $C^6H^{12}O^6$
		Lactose	Glycose Galactose		
	Raffinose →		Lévulose		
		Mélibiose	Glycose Galactose		

De très nombreuses recherches ont été faites pour déterminer le rôle des différents hydrates de carbone et de leurs dérivés ainsi que des différentes matières organiques dans la formation intra-hépatique du glycogène et du sucre (1).

Les résultats sont parfois contradictoires. Ils diffèrent suivant l'espèce animale sur laquelle on opère. Le foie de la tortue possède un pouvoir glycogénoformateur très marqué. Il le conserve même après l'extirpation du pancréas. Rishi a montré que le sang de la tortue normale ne contient pas de sucre réducteur. L'extirpation du pancréas entraîne, comme chez les Mammifères, la disparition du glycogène hépatique, en même temps qu'elle provoque l'hyperglycémie et la glycosurie. Si alors on fait une circulation artificielle à travers le foie, on constate que du glycogène se régénère aux dépens du glycose et du lévulose. Chez le chien dépancréaté, le foie a perdu le pouvoir glycogénoformateur.

Le glycose se transformant facilement en acide lactique, par exemple pendant la contraction musculaire, il était important de rechercher si le foie est capable d'intervenir et de régénérer du sucre aux dépens de l'acide lactique. Les expériences de Baldes et Silberstein, d'Embden et Kraus permettent de répondre par l'affirmative. D'ailleurs Minkowski avait déjà constaté que chez les oies auxquelles il avait extirpé le foie, le sucre disparaissait du sang, tandis que de l'acide lactique apparaissait dans l'urine. Mais la fonction est réversible. Le foie, dans maintes conditions, fabrique de l'acide lactique aux dépens du glycose. C'est une fonction normale qui disparaît chez les animaux dépancréatés (Embden et Isaac).

Une réaction fort simple pourrait rendre compte de cette transformation réversible :

$$\underset{\text{Glycose}}{C^6H^{12}O^6} \rightleftarrows \underset{\text{Ac. lactique}}{2\,C^3H^6O^3}$$

Les schémas de ce genre, qui ne donnent que les termes extrêmes des

(1) On trouvera un excellent exposé de la question, avec une bonne bibliographie, dans l'article de Chr. Geelmuyden, Die Neubildung von Kohlenhydrat im Tierkorper. *Ergebnisse der Physiologie*, 1923, XXII, 51-298.

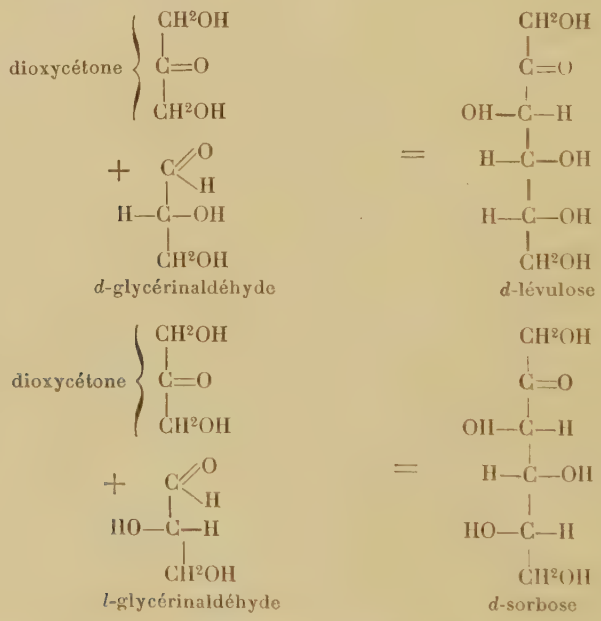
réactions, sont trop simplistes. On tend à admettre aujourd'hui qu'entre le glycose et l'acide lactique se placent plusieurs corps intermédiaires dont le plus important est le glycérose ou glycérinaldéhyde ; en même temps se produit une certaine quantité d'aldéhyde pyrotartrique.

Ces réactions peuvent être reproduites en dehors de l'organisme. Nef en a démontré la réalité en traitant le glycose par les alcalis.

$$\underset{\text{Glycose}}{CH^2OH-(CHOH)^4-COH} = \underset{\text{Glycérose}}{CH^2OH.CHOH.COH} + \underset{\text{Aldéhyde pyrotartrique}}{CH^3-CO-COH} + H^2O$$

$$\underset{\text{Glycérose}}{CH^2OH-CHOH-COH} = \underset{\text{Acide lactique}}{CH^3-CHOH-COOH}$$

Il existe deux aldéhydes glycériques, l'une dextrogyre, l'autre lévogyre. Le foie a le pouvoir d'unir l'une et l'autre à un isomère à fonction cétonique, la dioxycétone ou glycérose-cétose. Il en résulte, comme l'ont montré les recherches de Parnas, la formation d'un sucre qui diffère suivant que la *d*-glycérinaldéhyde ou la *l*-glycérinaldéhyde entre dans la molécule; dans le premier cas, on obtient du *d*-lévulose et, dans le second, du d-sorbose. C'est ce qu'expriment les formules suivantes :



Des deux corps ainsi produits le lévulose se transforme rapidement en dextrose. Il en est de même, et encore plus facilement, du *d*-sorbose.

Les très intéressants travaux de Brugsch et de ses collaborateurs (1) ont conduit à des conceptions nouvelles sur les transformations réversibles du glycogène en acide lactique. Ils ont démontré l'intervention de l'acide

(1) T. Brugsh und H. Horsters, Das Insulinproblem. *Archives Kl. Wochenschrift.*, 1925, X, 436.

phosphorique et la formation d'un éther phosphorique avec les hexoses. Ils ont fait voir la production, à un moment donné des réactions, d'un sucre lévogyre qui reconstituera le glycogène. Voici comment on peut schématiser ces résultats, qui sont également applicables au foie et aux muscles :

Glycogène
← *diastase*
Glycose
← *ferment glycolytique*
Acide lactique
(*Réaction couplée*)

$+ 3\ O^2$ $+ P^2O^5$ ← *phosphatèse*
$= 3\ CO^2 + 3\ H^2O$ $=$ Acide *d*-fructoso-phosphorique
$C^6H^{10}O^4\ (PO^4H^2)^2$
← *phosphatase*
d-fructose + ac. phosphorique
← *polysaccharase*
Polysaccharide lévogyre
← *ferment synthétique*
Glycogène

La sécrétion interne du pancréas intervient dans cette série de transformations : elle agit sur la réaction couplée.

En opérant sur la tortue, Borrenscheen a constaté que le foie est capable de former du glycogène non seulement avec l'acide lactique, mais aussi avec la glycérine, l'acide glycérique, l'aldéhyde glycolique. Chez les Mammifères les résultats sont inconstants, le plus souvent négatifs. C'est peut-être parce que les transformations s'opèrent plus lentement. Car l'aldéhyde glycolique, par exemple, semble bien un producteur de sucre : P. Mayer en injecte 10 gr. sous la peau d'un lapin et trouve 3 gr. de glycose dans l'urine. Une simple condensation des molécules $CH^2OH—COH$ peut rendre compte du phénomène. Si l'on injecte sous la peau 7 à 8 gr. d'acide tartrique, on trouve dans l'urine, à côté d'une certaine quantité de ce corps, de l'acide lactique et jusqu'à 2 ou 2,5 de glycose.

Le foie peut encore agir sur certains alcools hexavalents. $C^6H^{14}O^6$ ou mieux $CH^2OH\ -(CHOH)^4—CH^2OH$. C'est ainsi que la *d*-sorbite, ajoutée au sang qui traverse le foie, se transforme en *d*-glycose et *d*-lévulose. Au contraire la mannite et la dulcite traversent le foie sans subir de modification appréciable. Conformément à ces résultats, Rosenfeld a constaté que la sorbite est assimilable, tandis que la mannite et la dulcite ne le sont pas ou presque pas. Les résultats des circulations artificielles ont été également négatifs avec l'inosite (exp. de Griesbach).

Des pentoses pénètrent journellement dans l'organisme, au moins chez les herbivores et les omnivores. Ils se trouvent dans les végétaux à l'état de pentosanes qu'hydrolyse l'acide chlorhydrique du suc gastrique La désassimilation et l'ingestion de certains produits animaux, riches en nucléines, peuvent libérer encore des pentoses : le pancréas en contient une assez forte proportion : 2,48 pour 100 parties sèches ; le foie en renferme 0,56. Les pen-

toses sont en partie utilisés par l'organisme, comme le démontre l'augmentation du quotient respiratoire après leur ingestion. Une autre partie est arrêtée et transformée par le foie. C'est ce qui est établi pour le rhamnose et le *l*-arabinose. Avec le *l*-xylose les résultats sont douteux. Le *d*-arabinose est rejeté par l'organisme. Dans tous les cas, c'est du glycogène ordinaire qui se produit : le pentose est transformé en un hexosane.

Il n'y a pas que les hydrates de carbone qui puissent assurer la glycogénie. Cl. Bernard avait constaté que le foie des chiens nourris avec de la viande ou de la gélatine contenait du glycogène. On lui a objecté que la viande renferme une certaine quantité d'hydrates de carbone. Cette critique s'applique à une expérience qui aurait pu sembler démonstrative : des œufs de mouches sont placés sur de la viande; les larves qui en naissent se nourrissent de ce milieu azoté, et pourtant leur corps renferme une assez grande quantité de glycogène, 10 gr. 42 pour 239 gr. de larves, d'après Kulz.

Wolffberg, Naunyn ont donné à des chiens de la viande dont les hydrates de carbone avaient été chassés par une ébullition prolongée : le foie contenait du glycogène. Kulz fit mieux : il employa de la viande ayant macéré 48 heures entre 30° et 38° ; il se servit de fibrine, de caséine, d'albumine du sang ou de l'œuf; toujours il vit se former du glycogène dans le foie, ce qui vient confirmer l'opinion de Cl. Bernard. Tous ces résultats ont été vivement attaqués par Pflüger. D'après ce savant, les aliments employés contenaient des hydrates de carbone ou bien les albumines qu'ils renfermaient pouvaient abandonner une glycosamine. C'est ce qui est démontré pour le blanc d'œuf, utilisé dans un grand nombre d'expériences. En comparant des grenouilles dont les unes étaient laissées à l'inanition, dont les autres recevaient comme nourriture une caséine chimiquement pure, Schöndorff a constaté que ces dernières augmentaient de poids, mais leur corps ne renfermait pas plus de glycogène que celui des animaux inanitiés. Blumenthal et Wohlgemuth, en utilisant la caséine et la gélatine, arrivent aux mêmes résultats négatifs.

En s'appuyant sur tous ces faits, Pflüger avait conclu que les protéiques ne produisaient du glycogène que s'ils renfermaient un groupement hydrocarboné. Mais à la suite de nouvelles expériences faites sur le chien avec P. Junkersdorf, il est revenu sur son opinion première et a fini par reconnaître que les protéiques sont capables de donner naissance à du glycogène.

Cette conclusion est généralement admise aujourd'hui. Des animaux, préalablement soumis à l'inanition, sont nourris avec des acides aminés, du glycogène se reforme. C'est ce que Neuberg et Langstein ont observé chez le lapin avec de l'alanine, Pflüger chez le chien avec du glycocolle. La glycosurie des chiens dépancréatés augmente quand on donne une alimentation composée d'acides aminés, alanine, glycocolle, asparagine (Embden et Salomon, Almagia et Embden). Les résultats obtenus avec la leucine sont variables, mais généralement négatifs (Halsey, Simon).

Pour serrer de plus près le problème, on a eu recours à la circulation artificielle. F. Kraus a constaté que les peptones et les globulines sont inca-

pables, dans ces conditions, de reformer du glycogène. Il faut, semble-t-il, qu'elles aient été décomposées en leurs acides aminés. Les recherches de Dakin, de Lombroso et Arton sont tout à fait concordantes : certains acides aminés donnent du glycogène ; d'autres n'en produisent pas. Ce résultat est d'autant plus important que, d'après Janney, il existe un parallélisme remarquable entre le pouvoir glyco-formateur de certaines albumines et les acides aminés qu'elles contiennent.

Les acides aminés qui donnent du glycogène sont au nombre de huit : glycocolle, alanine, sérine, acide aspartique, acide glutaminique, arginine, et ornithine, cystine et cystéine, proline. Sept n'en donnent pas : valine, leucine, isoleucine, lysine, phénylalanine, tyrosine, tryptophane. Il en est cinq qui produisent de l'acétone : leucine, cystéine, phénylalanine, tyrosine, histidine D'après tous ces résultats, on peut admettre qu'aussitôt absorbés, les protéiques se désagrègent. La partie azotée s'élimine rapidement à l'état d'urée ; le carbone est mis en réserve sous forme de glycogène pour être utilisé ultérieurement. Falta a calculé que sur les 400 calories fournies par 100 gr. d'albumine, 308, c'est-à-dire 80 p. 100, doivent être attribuées au glycose d'origine protéique.

Neuberg et Langstein opèrent sur des lapins qu'ils font jeûner pendant 11 jours. Au bout de ce temps, les réserves hydrocarbonées sont considérablement réduites. Si on a eu le soin de faire prendre aux animaux de 20 à 30 gr. d'alanine, le foie contient encore 2 gr. de glycogène. On trouve en même temps de l'acide lactique dans l'urine. Or, Fischer a réussi à transformer l'alanine en acide lactique par un chauffage avec de l'acide nitrique. C'est un phénomène d'hydratation dont une formule très simple rend compte :

$$\begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CH.NH^2 \\ | \\ COOH \end{array} + H^2O = \begin{array}{l} CH^3 \\ | \\ CH.OH \\ | \\ COOH \end{array} + NH^3$$

Alanine — Acide lactique

Nous avons déjà dit que l'acide lactique donne facilement du glycose.

Les résultats obtenus avec la leucine sont inconstants. Dans des expériences que Simon a faites au laboratoire d'Ehrlich, la leucine n'augmenta pas le glycogène hépatique. Mais, chez les diabétiques, Mohr a vu, sous son influence, s'élever le taux de la glycosurie. La transformation est d'ailleurs facile. La leucine peut donner de l'acide tétraoxyaminocaproïque et celui-ci peut fournir de l'acide saccharique et du glycose.

Paulesco, utilisant la méthode que nous avons indiquée à propos des hydrates de carbone, prélève un morceau de foie sur un chien inanitié, y dose le glycogène et, plus tard, après avoir donné un régime bien déterminé, sacrifie l'animal et fait un deuxième dosage. Voici quelques-uns des chiffres qu'il a trouvés.

Quantité de glycogène après le jeûne	Substance ingérée	Quantité de glycogène après l'alimentation
—		—
0,71	viande	5,15
0,51	gélatine	2,36
0,07	fibrine	1,64
0,35	peptones	0,26
0,58	caséine	0,34
0,37	blanc d'œuf	0,52
0,63	jaune d'œuf	0,57

Il semble, d'après ces résultats, que les aliments complexes favorisent la reconstitution de la réserve glycogénique. Pavy avait déjà constaté que la teneur en glycogène était d'autant plus grande que la substance ingérée était plus complexe et que les régimes mixtes valaient mieux que les régimes simples.

D'après Paulesco, les matières grasses ne se transforment pas en glycogène. Qu'on emploie des acides gras, oléique ou palmitique, de l'huile d'olive, de cotonnier ou de lin, du suif de bœuf, de la graisse de porc, du beurre frais, les résultats sont toujours négatifs. Au contraire, suivant l'opinion classique, la glycérine donne du glycogène. La quantité s'élève en moyenne de 0,57 à 2,54. L'alcool éthylique est sans influence.

Pour faire admettre la transformation des matières grasses en glycogène, on invoque certains résultats obtenus chez les végétaux et chez les animaux inférieurs. Dès 1859, Sachs a établi que les plantes transforment les matières grasses en amidon et en sucre. En étudiant les chrysalides des papillons, on a vu du glycogène prendre naissance aux dépens des graisses. Chez les animaux hibernants, malgré la persistance des mouvements du cœur et de la respiration, le glycogène diminue à peine, car il s'en produit constamment aux dépens des matières grasses. Cette transformation des graisses en glycogène a été démontrée directement par Seegen, Hildeshein et Leathes, Pflüger. L'adjonction de graisses neutres, de savons, d'acides gras ou de glycérol à de la bouillie hépatique augmente la quantité de glycogène.

Ces divers résultats ne peuvent être acceptés sans réserve. Bouchard et Desgrez (1) soumettent des chiens à un jeûne de 2 à 6 jours; puis, pendant les 2 ou 3 jours suivants, ils leur font ingérer des matières grasses. Ils constatent qu'après le repas, le poids des animaux augmente, ce qui démontre une fixation d'oxygène, qui est, en effet, indispensable pour la transformation des matières grasses en sucre. Mais, en sacrifiant les animaux, on constate que le glycogène du foie a été en diminuant, comme si l'on avait continué le jeûne, tandis que le glycogène musculaire a augmenté. Il y a là une opposition très curieuse entre les aptitudes glycopexiques des deux grands réservoirs d'hydrates de carbone.

(1) Bouchard et Desgrez, Sur la transformation de la graisse en glycogène dans l'organisme. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1900, p. 237-242.

SUCRE DU FOIE

A côté du glycogène, le foie normal renferme une certaine quantité de glycose dont la proportion augmente très rapidement après la mort : au bout de 9 minutes, on en trouve quatre fois plus que normalement; au bout de 25 minutes, on en trouve douze fois plus. Aussi, pour connaître la richesse en sucre pendant la vie, faut-il opérer le plus vite possible. Dans ces conditions, Cl. Bernard trouve que le foie contient 2 à 3 p. 1.000 de sucre; Dalton, 0,8 à 4,3; Seegen, 5 à 6. Mais Pavy donne des chiffres bien plus faibles : 0,2 à 0,6 p. 1.000 et, plus récemment, Girard arrive à un résultat presque semblable, 0,5 p. 1.000.

Étant donnée la minime quantité de sucre trouvée par les auteurs, étant donnée son augmentation si rapide après la mort, on a pu se demander si sa présence ne constituait pas déjà un phénomène cadavérique; aussi a-t-on multiplié les expériences et s'est-on efforcé de diminuer le temps nécessaire pour extraire la glande et la plonger dans l'eau bouillante. Harley inventa même un appareil qui permettait de broyer le foie sur l'animal vivant.

Il est plus facile de résoudre le problème en comparant le sang qui entre dans le foie avec celui qui en sort.

Cl. Bernard, ayant constaté que le sang veineux contient moins de sucre que le sang artériel, fut conduit à rechercher dans quelle partie de l'organisme prend naissance le sucre qui disparaît ainsi dans les capillaires. Il reconnut que le glycose augmente notablement dans la veine cave inférieure, juste après l'embouchure des veines sus-hépatiques. La quantité du sucre contenue dans le sang du cœur droit varie peu, tandis que, dans la veine porte, la teneur en glycose subit d'incessantes modifications, en rapport avec l'alimentation. Sauf pendant la période digestive, les veines sus-hépatiques contiennent un sang plus sucré que la veine porte; elles continuent même à déverser du sucre, alors que l'animal est en inanition. Ainsi donc, sucre en quantités variables dans la veine porte, en quantité constante et généralement supérieure dans les veines sus-hépatiques, telle est la conclusion à laquelle on est conduit et qui a pour corollaire un arrêt du sucre dans le foie, un emmagasinement sous une autre forme, une reproduction ultérieure.

Les résultats de Cl. Bernard ont été confirmés par Bleile et par Seegen. Ce dernier trouve dans la veine porte 0,119 p. 100 de sucre; dans les veines sus-hépatiques 0,23, c'est-à-dire une quantité presque double. Le rapport varie suivant le régime : si l'on donne du sucre ou de la dextrine, le sang hépatique ne renferme que 20 p. 100 de sucre en plus du sang porte; si l'on administre de la viande et des graisses, la proportion s'élève à 90 p. 100. L'excès de sucre dans les veines hépatiques diminue notablement sous l'influence des anesthésiques et des narcotiques.

Ces conclusions ont été attaquées : von Mering trouve plus de sucre dans

la veine porte que dans les veines hépatiques; Pavy, Abeles constatent la même quantité dans les deux vaisseaux.

Il est certain qu'une bonne expérience comparative est difficile à réaliser. Deux méthodes principales permettent de recueillir le sang des veines sus-hépatiques : l'une consiste à faire la laparotomie, à attirer le foie et à ponctionner directement une des veines efférentes; l'autre consiste à introduire une sonde par la veine jugulaire et, à travers l'oreillette, à la faire passer dans la veine cave inférieure, puis, si c'est possible, dans les veines sus-hépatiques; mais, cette méthode est infidèle, à moins d'ouvrir le ventre et de s'assurer directement du point où a pénétré la sonde.

Dans tous les cas, l'animal n'est plus dans des conditions physiologiques; le cours du sang est modifié, le foie est profondément irrité, les prises de sang altèrent rapidement la constitution de ce liquide et l'on sait, d'autre part, que les hémorragies retentissent sur la fonction glycogénique; aussi, conseille-t-on d'opérer simultanément sur les deux veines, ce qui constitue certainement une bonne méthode, mais ne met pas encore l'expérience à l'abri de toute critique.

Les recherches de Abeles font saisir, mieux que tout raisonnement, ces diverses causes d'erreur. Abeles recueille du sang dans la veine sus-hépatique et constate que la première prise de liquide renferme 1,12 à 1,14 p. 1.000 de sucre; dans les échantillons prélevés ultérieurement, le sucre monte à 1,5 et même à 1,86, ce qui tient à l'irritation du foie. Abeles conclut de ses dosages que normalement le sang qui sort du foie n'est pas plus sucré que celui des autres veines, la jugulaire par exemple. Devant ces critiques, Seegen a repris ses expériences et s'est cru en droit d'en maintenir les conclusions; il reconnaît toutefois l'exactitude du fait signalé par Abeles et admet que l'introduction d'une sonde dans la veine sus-hépatique entrave la circulation et permet l'accumulation du sucre dans le foie, et même, si on prolonge l'expérience, son reflux dans la veine porte.

Toutes ces expériences contradictoires ne tiennent pas devant les résultats de Mann et Magath. Ces savants ont pratiqué l'extirpation totale du foie et ont constaté que le sucre du sang diminue progressivement : c'est donc bien le foie qui déverse constamment le glycose nécessaire aux manifestations énergétiques de l'organisme.

Origines et nature du sucre hépatique. — Comparant la cellule hépatique à la cellule végétale, Cl. Bernard avait admis qu'elle devait transformer en sucre l'amidon animal ou glycogène qu'elle avait accumulé.

Il avait montré, en effet, que si l'on abandonne sur une table le foie d'un animal qu'on vient de sacrifier, le sucre augmentait en même temps que diminuait le glycogène. Il avait fait mieux encore : il avait fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle, un courant d'eau glacée jusqu'à ce qu'il eût entraîné tout le sucre. Quelques heures plus tard, un nouveau passage de liquide à travers le foie lavé, ramenait une certaine quantité de sucre. Du glycose s'était donc produit, et Cl. Bernard a prouvé que c'était aux dépens du glycogène. Malgré les critiques de Pavy, de Lehmann,

de Seegen, cette conception est établie aujourd'hui sur des bases inébranlables.

Boehm et Hoffmann, Chittenden, Girard, Abeles et Panornow, Dastre par des procédés précis ont montré que le glycogène diminue quand le sucre augmente. Les chiffres suivants, empruntés à Girard, suffisent à le démontrer :

Périodes	Chien		Lapin	
	Glycogène	Sucre	Glycogène	Sucre
10 minutes après la mort . .	4,05	0,74	10,25	0,65
24 heures » . .	1,5	3	6,24	4,12
48 heures » . .	1,38	3,12	5,05	4,20

Cependant une assez forte proportion de glycogène persiste dans le foie des cadavres. Biery et Mme Gruzewska trouvent chez un cheval mort depuis 3 jours : dans les muscles 0,67 de glycogène et 0,8 de divers glycides ; dans le foie 2,20 et 2,6.

Girard a fait encore d'autres expériences fort intéressantes; il a montré qu'un foie dépourvu de glycogène ne donne plus de sucre après la mort ; mais il en fabrique de nouveau si on le met dans une solution de glycogène.

Quant à l'argument tiré de la nature chimique du sucre formé, il nous semble sans valeur. On a dit que le sucre du sang est du glycose, tandis que le glycogène donne surtout du maltose; mais nous avons montré plus haut que le glycogène, en dehors de l'organisme, se transforme successivement en dextrine, en isomaltose, en maltose et finalement en glycose. Ce sucre est le terme final de la série.

On a longtemps discuté sur le mécanisme mis en œuvre par la cellule hépatique pour transformer le glycogène en glycose. Il est actuellement démontré que le phénomène est sous la dépendance d'un ferment et que celui-ci se trouve dans la cellule hépatique. L'expérience de Cl. Bernard le prouvait, puisque après lavage de l'organe, la saccharification continue. Von Wittich a reconnu que le foie lavé cède à la glycérine un ferment glycogénolytique. Arthus et Huber arrivent à la même conclusion en utilisant un foie lavé par une solution de fluorure de sodium à 1 p. 100 qui met fin à toute vie cellulaire. Salkowski opère sur un lapin qu'il sacrifie quelques heures après un repas de sucre. Il réduit le foie en pulpe et en fait deux portions. L'une est additionnée d'eau chloroformée, qui arrête toute manifestation vitale; l'autre est mise à bouillir, puis additionnée de la même quantité d'eau chloroformée. Après un séjour de 68 heures à l'étuve, on trouve que dans le premier échantillon le glycogène a considérablement diminué et que la teneur en sucre atteint 48 gr.; dans le second le glycogène est fort abondant et la teneur en sucre n'est que de 3 gr. 6.

Le foie saccharifie l'amidon comme le glycogène, mais il transforme plus facilement le glycogène que l'amidon. Les différences sont d'ailleurs assez légères. Borchardt met 5 gr. de foie en contact avec 50 cmc. d'une solution d'amidon ou de glycogène. Il obtient les proportions suivantes de glycose :

	Amidon	Glycogène
24 heures	54 p. 100	66 p. 100
48 —	73 —	83 —

La cellule hépatique transformant le glycogène ou l'amidon successivement en dextrine, maltose et glycose, doit renfermer au moins deux ferments : une amylase et une maltase. Mais les transformations sont reversibles. Les ferments qui par hydratation scindent les molécules colloïdales pour donner du maltose ou pour dédoubler ce sucre, peuvent agir en sens inverse, déshydrater et polymériser glycose et maltose pour aboutir au glycogène. C'est ce qu'on peut représenter schématiquement par l'équation réversible :

$$\underset{\text{glycogène}}{C^6H^{10}O^5)^n} \rightleftharpoons + \frac{n}{2} H^2O \rightleftharpoons \underset{\text{maltose}}{(C^{12}H^{22}O^{11})^{\frac{n}{2}}} \rightleftharpoons + \frac{n}{2} H^2O \rightleftharpoons n \underset{\text{glycose}}{(C^6H^{12}O^6)}$$

La réversibilité des actions fermentatives semble être une loi générale. Les ferments tendent à établir un état d'équilibre entre les différents termes de l'équation. Dans le cas particulier qui nous occupe, quand il y a excès d'eau ou de glycogène par rapport au glycose, le glycogène subit une dislocation moléculaire et donne du glycose, Réciproquement. quand la proportion de glycose augmente, il se fait du glycogène par déshydratation et condensation moléculaire. Ainsi se trouvent assurées par un mécanisme automatique, la glycogénie et la glycémie.

Si le sucre n'était pas transformé en glycogène, il ne pourrait pas s'accumuler dans le foie. Les molécules relativement petites ne feraient que traverser les cellules. Par suite de la condensation moléculaire qu'il leur fait subir, le foie transforme le glycose, substance cristallisable, en glycogène, substance colloïde. Celle-ci est formée de grosses molécules incapables de diffuser, qui restent enfermées dans les cellules, pour en sortir sous forme de glycose, au fur et à mesure que l'organisme a besoin de sucre, notamment pour ses dépenses énergétiques.

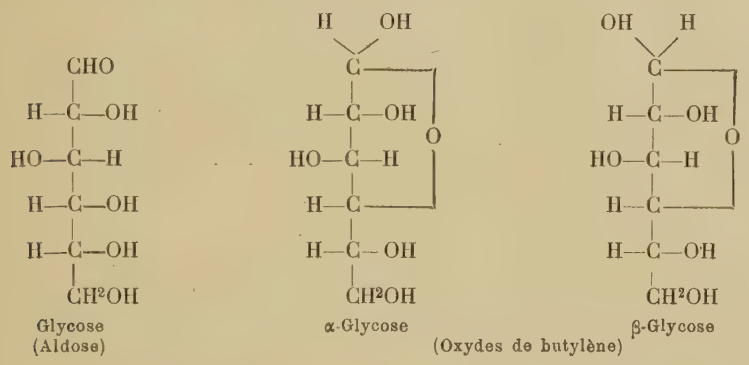
Il est possible qu'à côté du glycogène il y ait des substances protéidiques qui abandonnent du sucre dans le foie. Bierry et Rathery ont développé cette conception et ont rapporté en sa faveur certains faits intéressants. Le rapport $\frac{N.\ protéidique}{\text{sucre protéidique}}$ est beaucoup moins élevé dans le plasma de la veine porte que dans le plasma des veines sus-hépatiques. On est ainsi conduit à admettre une élévation du sucre protéidique pendant la traversée du foie.

En sortant du foie, le sang traverse le poumon qui a la propriété de dédoubler le sucre protéidique. La quantité moyenne est de 1,40 p. 1.000 dans le cœur droit et 1,28 dans le cœur gauche.

Le sucre qui est déversé par le foie dans les veines sus-hépatiques est du glycose. Mais il semble, d'après les travaux modernes, que ce soit un glycose spécial que les cellules sont capables d'utiliser.

La formule ancienne du glycose comportant un chaînon aldéhydique libre ne peut plus être conservée (1). Lorsqu'on abandonne à elle-même une solution de glycose, on constate que son pouvoir rotatoire se modifie jusqu'à atteindre un équilibre stable. La mutorotation est alors de + 52°,2. A ce moment la solution est constituée par un mélange de deux glycoses : l'un α-glycose a pour pouvoir rotatoire + 110° et l'autre β-glycose a pour pouvoir rotatoire + 19°.

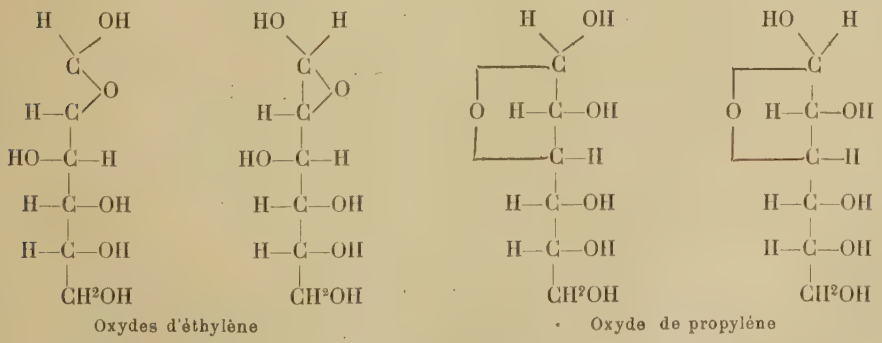
On a pu attribuer à ces deux sucres les formules suivantes que nous mettons en regard de la formule autrefois classique.



Si l'on dissout dans l'eau le glycose α, le pouvoir rotatoire qui était de 110° s'abaisse progressivement jusqu'à 52°,5. Et si l'on dissout le glycose β le pouvoir rotatoire passe de + 19° à 52°,5.

Les courbes de la transformation sont très régulières et se reproduisent avec les mêmes caractères quelle que soit la quantité initiale de chaque glycose.

Les deux glycoses α et β ne pouvant servir aux besoins de l'organisme, on a été conduit à admettre des glycoses γ, qui furent décrits d'abord comme des oxydes d'éthylène et sont considérés aujourd'hui comme des oxydes de propylène.



(1) J. C. Irvine, Some constitutionnal problems of carbohydrate chemistry. *Journal of the Chemical Society*, 1923, t. CXXIII, 898.

D'après la dernière formule, les glycoses γ purement hypothétiques, seraient lévogyres et instables.

Lundsgaard et Holboll, qui en rejettent l'existence, admettent la formation d'un néo-glycose (*new-glycose*), glycose aldéhydique, prenant place entre α et β. Du sang des sujets normaux on peut retirer par dialyse un glycose dont le pouvoir rotatoire est compris entre 15°,9 et 42°,2. Ce néo-glycose fait défaut dans le sang des diabétiques, mais il apparaît quand on pratique une injection d'insuline.

Ainsi le sang normal renferme un glycose particulier, glycose γ, néo-glycose, glycose instable (Bridel), seul actif et seul utilisable. Une expérience de Lâves met le fait en évidence : on enlève le foie sur des Oiseaux, poules et oies; le glycogène disparaît rapidement des muscles pectoraux; si l'on injecte de 20 à 30 gr. de glycose ordinaire, les muscles sont incapables d'utiliser ce sucre et le résultat n'est pas modifié. Chauveau avait donc raison de dire que le foie est le collaborateur des muscles; il n'est pas seulement un réservoir pouvant fournir le combustible nécessaire aux manifestations énergétiques, il est en même temps l'usine qui élabore et prépare le combustible approprié.

Réciproquement lorsque par la section de la moelle on paralyse le train postérieur d'un animal, les mouvements étant supprimés dans un territoire étendu, le sucre est consommé en moindre quantité et le glycogène s'accumule dans le foie (Nehelthau).

Trois organes interviennent pour régulariser la fonction glycogénique du foie; ce sont le pancréas, la surrénale et l'hypophyse. Le pancréas, par l'insuline, favorise la formation et l'accumulation du glycogène; les surrénales, par l'adrénaline, activent la transformation du glycogène en glycose. Les hormones des deux glandes sont donc antagonistes.

L'adrénaline agit à des doses infinitésimales. Il suffit d'en injecter à un lapin par la voie intra-veineuse, 0 mgr. 0002 pour obtenir une hyperglycémie appréciable. Si on utilise de plus fortes doses qu'on répète plusieurs jours de suite, le foie finira par perdre son glycogène. L'action de l'adrénaline sur le glycogène hépatique peut être établie en opérant sur des morceaux de foie. Dans les expériences de Jacot, la teneur en glycose qui était primitivement de 0,67 p. 100, atteignait au bout de 3 heures 0,98 dans le morceau de foie, gardé comme témoin. L'adjonction de 1/6.000.000 d'adrénaline avait fait monter le glycose, au bout du même temps à 1,18; avec une dose de 1/30.000, la proportion atteignait 1,49. Ces effets ne s'obtiennent que si on emploie de l'adrénaline, le chlorhydrate n'a pas d'influence.

L'hypophyse semble intervenir pour modérer les effets des deux autres organes. Les extraits hypophysaires diminuent ou suppriment l'hyperglycémie surrénale et l'hypoglycémie insulaire.

Les rapports du foie et du pancréas ont été longuement étudiés. Ils ont été mis en évidence par l'embryologie qui a permis de constater que la fonction glycogénique du foie se développe au moment où se constituent les îlots de Langerhans, vers le quatrième mois chez le fœtus humain.

La relation fonctionnelle qui unit les deux organes ressort des constata-

tions faites sur les malades atteints de diabète et sur les chiens rendus glycosuriques par extirpation du pancréas ou par injection de phloridzine. Dans tous les cas, le foie ne contient plus de glycogène. Pour expliquer ce résultat, deux hypothèses ont été émises. On a pensé que le glycogène était rapidement transformé, trop rapidement pour s'accumuler ; on a soutenu, avec plus de vraisemblance, que la sécrétion interne du pancréas est indispensable pour que le foie puisse accumuler du glycogène. En faveur de cette conception, nous pouvons rappeler une expérience, déjà ancienne, de Lépine et Martz : on fait circuler du sang à travers un foie, ce sang se charge d'une certaine quantité de sucre que fournit la transformation du glycogène. Mais si le sang a traversé au préalable un pancréas, l'hormone que celui-ci a abandonné empêche la glycogénolyse et la teneur en sucre n'augmente pas. Bindi est arrivé à un résultat analogue en irriguant le foie avec un liquide chargé d'insuline; cette substance entrave la transformation du glycogène en glycose et permet au contraire la transformation du glycose et sa fixation à l'état de glycogène.

Si l'on introduit dans les veines d'un animal de l'insuline et, en même temps, une quantité suffisante de glycose pour empêcher l'hypoglycémie consécutive à ces injections, le glycogène hépatique augmente. Les expériences de Collazo, Hœndel et Rubino sont concluantes. Les quelques savants qui n'ont pu les confirmer, avaient introduit une dose insuffisante de sucre. Hedon, Cori, opérant sur des animaux inanitiés, ont constaté que l'insuline permet au foie de reconstituer du glycogène en l'absence de toute alimentation, vraisemblablement aux dépens des matières protéiques.

Les résultats obtenus chez les animaux dépancréatés sont analogues. Mc Leod, Mc Cornick, Woble, O'Brien ont vu le glycogène hépatique se reconstituer sous l'influence de l'insuline. Dès 1909 de Meyer a publié une expérience fort intéressante (1) : il faisait une circulation artificielle à travers le foie d'un chien dépancréaté ; dans un des lobes, il faisait passer un liquide sucré et, dans l'autre, le même liquide additionné d'extrait de pancréas. Sous l'influence de cet extrait la quantité de glycogène reconstitué était quatre fois plus considérable.

Winter et Smith (2) pensent que l'hormone pancréatique intervient encore pour permettre au foie de transformer le glycose ordinaire en glycose assimilable. Ils ont, en effet, constaté cette transformation en mettant en contact un mélange d'insuline et d'extrait hépatique avec du glycose inactif. Slosse prétend que l'insuline, à elle seule, est capable d'opérer ce changement : l'extrait du foie serait inutile. D'après Lundsgaard et Holboll (3), pour que la transformation se produise, la collaboration de l'insuline avec

(1) J. de Meyer, Sur les relations entre la sécrétion interne du pancréas et la fonction glycogénique du foie. *Archives internat. de Physiologie*, 1909, IX, 101.

(2) L. B. Winter and W. Smith, On the natur of the sugar in blood. *Journal of Physiology*, 1922, LVII, 100. — Some problems of diabetes mellitus. *British med. Journal*, 1923, I, 711.

(3) C. Lundsgaard and S. Holboll, Studies in carbohydrate metabolism. *The Journal of biological Chemistry*. Sept. 1925, vol. LXV, p. 279-365. — Nouvelles recherches sur l'action de l'insuline et du tissu musculaire sur le glucose. *Soc. de Biologie*, 17 juillet 1925, t. XCIII, p. 957.

le muscle est indispensable ; le foie ne pourrait former du glycogène qu'aux dépens du néo-glycose ; il abandonnerait ensuite du glycose ordinaire qui serait transformé en glycose utilisable par la collaboration de l'insuline avec un produit inconnu contenu dans le muscle.

L'affinité de l'insuline pour le glycogène hépatique est mise en évidence par les expériences de Képinov, Lebedt, Petit-Dutaillis. Injectée dans le sang l'insuline a disparu au bout de 2 ou 3 minutes comme on le démontre par la transfusion. Après la fistule porto-cave, on en peut constater la présence au bout de 15 et 20 minutes.

Les expériences de Saadi Nazim et F. Usuelli (1) tendent à démontrer l'action de la bile sur la glycogénolyse hépatique et la glycémie. Si, opérant sur un chien dépancréaté, on introduit dans une veine mésaraïque, 2 cmc. de bile diluée dans 6 cmc., d'eau salée, on observe une hyperglycémie qui dure une demi-heure environ ; la bile qui constitue un excitant physiologique de la cellule hépatique a provoqué une décharge de sucre. Si l'on répète la même expérience sur un animal qui a conservé son pancréas, le phénomène est inverse ; le sucre du sang diminue, car la bile excitant à la fois les cellules du foie et les cellules du pancréas, celles-ci ont fourni l'hormone qui a permis la suractivité de la fonction glycogénoformatrice.

Si nombre de détails contradictoires exigent des recherches nouvelles, un fait important est actuellement acquis ; le glycose utilisable par l'organisme n'est pas le glycose vulgaire : une élaboration doit se produire à laquelle collaborent le foie et le pancréas. Inutile d'insister sur l'intérêt de cette conclusion, qui comporte de nombreuses applications à la clinique et jette un jour nouveau sur le mécanisme des glycosuries diabétiques.

LES VARIATIONS DE LA GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

En étudiant la formation du glycogène, nous avons dû envisager à plusieurs reprises l'influence de l'inanition et nous avons montré que le jeûne, même poussé à ses dernières limites, ne fait pas disparaître complètement la réserve hydrocarbonée. Quand l'analyse chimique du foie permet de constater l'absence de glycogène, c'est que des convulsions se sont produites à la période terminale. Le travail musculaire, surtout quand il est poussé jusqu'au surmenage, les mouvements convulsifs spontanés ou provoqués par certains poisons comme la strychnine, exercent une influence que nous avons déjà indiquée.

Le glycogène disparaît du foie dans les cas de diabète spontané, chez l'homme ou de diabète expérimental chez les animaux, après extirpation du pancréas, après injection d'adrénaline ou de phloridzine.

Parmi les conditions physiologiques qui peuvent influencer la glycogénie, nous signalerons d'abord les modifications thermiques : L'*échauffement*

(1) Sadi-Nazim et F. Usuelli, Influence des injections intra-veineuses de bile sur la sécrétion biliaire et sur la glycémie. *Journal de Physiologie et de Path. générale*, 1927, XXV, 43.

diminue rapidement la réserve glycogénique. C'est ce qu'on observe très facilement sur les grenouilles placées dans un aquarium dont l'eau est maintenue à 30°. Le *refroidissement* fait disparaître le glycogène. Cl. Bernard expose deux cobayes à l'action du froid pendant une heure et demie ; au bout de ce temps, l'un est sacrifié et son foie ne contient pas de glycogène ; l'autre est réchauffé progressivement et le glycogène se reproduit.

Pendant l'*hibernation*, le glycogène persiste longtemps et semble même plus stable que d'habitude. En opérant sur des grenouilles, Dewevre a reconnu que, dans ces conditions, la piqûre du quatrième ventricule ne produit plus la glycosurie, c'est-à-dire la transformation exagérée du glycogène en sucre. D'après le même auteur, chez les grenouilles en état d'hibernation, le glycogène augmente dans les muscles pendant les premières semaines ; l'animal ne se nourrissant plus, il faut bien admettre que cette substance provient du foie. Plus tard, malgré le repos, le glycogène disparaît du foie, puis des muscles ; dans l'inanition c'est au contraire le muscle qui tout d'abord cesse d'en contenir.

Les recherches plus récentes de Goldfederova (1) conduisent à des conclusions un peu différentes. Pendant l'hiver, le glycogène et la graisse s'accumulent dans le foie, les muscles et les ovaires. Au printemps le glycogène hépatique diminue ; mais ce phénomène n'est pas en rapport avec la saison ; il dépend de la reproduction, car le glycogène tombe au taux le plus bas à l'époque où les grenouilles se reproduisent, c'est-à-dire en mai chez *Rana fusca* et en juillet chez *Rana esculenta.*

Les *alcalins* étant fréquemment employés dans le traitement du diabète, il était intéressant d'en rechercher l'influence. Les résultats ont été contradictoires. Pavy soutenait que le bicarbonate de soude fait disparaître le sucre et le glycogène, ce qui n'a pas été confirmé par Külz ; Röhmann ne lui attribue que peu d'influence ; Morat et Dufour prétendent que cette substance fait augmenter le glycogène. Ehrlich a constaté que le foie de grenouilles plongées dans des solutions sucrées, ne contient du glycogène que si l'on ajoute au liquide du bicarbonate de soude. D'après Röhmann le carbonate d'ammonium favorise la glycogénie, le lactate est sans influence.

Parmi les *diverses conditions expérimentales* qui font disparaître le glycogène du foie, nous citerons la ligature de l'artère hépatique (Arthaud et Butte), du canal cholédoque (V. Wittich, Dastre), la section des pneumogastriques au cou (Cl. Bernard), le vernissage de la peau, les empoisonnements par l'arsenic, le phosphore, le curare, la strychnine, même quand il ne se produit pas de convulsions (B. Demant).

On s'est demandé aussi ce que devenait la glycogénie hépatique au cours des *maladies*. Cl. Bernard, Bouley avaient montré que le glycogène diminuait chez les animaux fébricitants, alors même qu'on continuait à les alimenter. Butte examinant le foie d'individus morts de diverses maladies, a constaté qu'après les hémorragies traumatiques ou puerpérales le foie con-

(1) A. Goldfederova, Le glycogène au cours de l'ontogenèse de la grenouille et sous l'influence des saisons. *Soc. de Biologie* (*Réunion tchécoslovaque*), 24 juillet 1926, p. 801.

tient beaucoup de sucre et même de glycogène ; chez les tuberculeux, il n'en renferme pas surtout quand les lésions sont anciennes ; il n'en contient pas non plus dans l'éclampsie puerpérale.

En étudiant ce qui se passe chez les lapins inoculés avec une culture charbonneuse, nous avons reconnu que pendant la première période, quand l'animal paraît peu atteint et que sa température est supérieure à la normale, le foie renferme la quantité habituelle de glycogène et le sang la quantité habituelle de sucre. Puis quand les phénomènes graves surviennent, que la température tombe au-dessous de 37°, le glycogène disparaît rapidement du foie, tandis que le sucre du sang s'élève, la proportion pouvant atteindre 2,2 et même 2,97 0/00.

Comme on pouvait le prévoir, c'est aux toxines qu'il faut attribuer les modifications de la glycogénie. Marmier a montré que les poisons solubles produits par la bactéridie provoquent des troubles et des lésions identiques.

Tous les microbes sont loin d'agir de même. En inoculant des cultures de streptocoque à des lapins, nous avons vu le glycogène diminuer et disparaître quand apparaissent les symptômes graves, en même temps que diminue le sucre du sang. L'hyperglycémie terminale observée dans le charbon est remplacée par de l'hypoglycémie.

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA GLYCOGÉNIE HÉPATIQUE

Tout le monde connaît la célèbre expérience de Cl. Bernard qui, en piquant le plancher du quatrième ventricule, vit se produire une abondante glycosurie. Pour que cet effet ait lieu, il faut que la piqûre porte dans un espace limité : en haut, par une ligne transversale qui suit les deux tubercules de Wenzel ; en bas, par une ligne parallèle à la précédente et passant par les noyaux d'origine des deux vagues.

L'expérience se pratique généralement sur le lapin. Un aide maintenant solidement l'animal, on saisit la tête de la main gauche ; de la main droite on introduit, juste derrière la bosse occipitale supérieure, un petit instrument composé d'une tige aplatie, terminée par une pointe très aiguë ; quand l'os est traversé, on dirige l'instrument obliquement de haut en bas et d'arrière en avant, de façon à lui faire croiser une ligne qui s'étendrait d'un conduit auriculaire à l'autre.

Aussitôt après l'opération, le foie déverse de grandes quantités de sucre et, au bout d'une demi-heure, la glycosurie se produit. Elle persiste pendant quelques heures, un jour ou deux, puis rétrocède et disparaît. Dans bien des cas, elle ne peut plus être reproduite par une nouvelle piqûre. Laffont a donné l'explication de ce dernier fait ; il a montré que le foyer glycogénique est double ; il en existe un de chaque côté de la ligne médiane ; la piqûre détermine d'abord une excitation, puis, du sang s'épanche et peut détruire le centre glycogénique ; dès lors une nouvelle piqûre n'est plus suivie d'une nouvelle excitation et ne produit plus la glycosurie.

Le mécanisme de la glycosurie, consécutive à la piqûre du quatrième ventricule, a été étudié par un grand nombre d'expérimentateurs. Un premier fait est bien établi, c'est que cette glycosurie est due à une transformation exagérée du glycogène hépatique en sucre. Ce qui le démontre, c'est que la glycosurie ne peut être produite chez la grenouille quand on lui a extirpé le foie ; elle ne s'observe pas non plus chez les animaux dont le foie ne contient plus ou presque plus de glycogène, par exemple à la suite du jeûne, de l'intoxication par l'arsenic ou le phosphore.

D'après von Wittich, la piqûre du quatrième ventricule ne provoque plus de glycosurie chez les animaux auxquels on a pratiqué plusieurs jours auparavant, la ligature du canal cholédoque ; au contraire le glycose passe facilement dans l'urine, après ingestion d'aliments sucrés.

Il n'y a pas que les lésions du bulbe qui puissent produire la glycosurie. On observe le même trouble en excitant diverses parties du système nerveux central : protubérance, pédoncules cérébraux, faisceaux antérieurs de la moelle dans toute leur étendue et même faisceaux postérieurs (Schiff), vermis du cervelet (Eckhard), lobes occipitaux du cerveau (Thiernesse). Les intéressantes expériences de Camus, Roussy, Gournay, Legrand permettent de décrire un centre de régulation hydrocarbonée dans la région du troisième ventricule. En irritant le tuber cinereum au moyen de tubes capillaires remplis d'acides gras, on peut provoquer des glycosuries qui parfois se prolongent plusieurs semaines et peuvent être fort abondantes, jusqu'à 65 gr. par litre.

On provoque encore la glycosurie par excitation de certains nerfs centripètes : racines postérieures de la moelle, bout central du nerf sciatique (Schiff), des pneumogastriques (Cl. Bernard, Vulpian), du nerf dépresseur de Cyon (Filehne, Laffont). Ce dernier agit par la vaso-dilatation abdominale consécutive à son excitation. Le rôle des pneumogastriques est plus complexe. Si l'on coupe les deux pneumogastriques à la région cervicale, le glycogène diminue et finit par disparaître. On pourrait donc supposer que l'excitation bulbaire se transmet au foie par les pneumogastriques ; il n'en est rien, car la piqûre du bulbe, après vagotomie double, produit encore la glycosurie. Si on excite le bout périphérique des vagues, on n'empêche pas la disparition du glycogène, mais si on excite leur bout central, du sucre passe dans l'urine. Cl. Bernard, à qui nous devons tous ces résultats, étudia ensuite les effets de la section des vagues, dans le thorax, au-dessous de l'origine des filets destinés aux poumons ; dans ces conditions, la glycogénie n'est pas influencée ; ce sont donc les rameaux d'origine pulmonaire qui doivent être incriminés. Ce qui le prouve encore, c'est que l'inhalation de vapeurs irritantes peut déterminer la glycosurie, mais elle ne produit plus cet effet quand les vagues ont été coupés dans la région du cou.

Les pneumogastriques représentent donc, au moins par leurs rameaux pulmonaires, la principale voie centripète dont l'intégrité semble indispensable au maintien et à la régularisation de la fonction glycogénique du foie.

Les voies centrifuges sont beaucoup plus difficiles à déterminer.

Vulpian a montré que la piqûre du quatrième ventricule amène, en même temps que la glycosurie, une suractivité de la sécrétion biliaire et une congestion du foie. C'est à cette congestion du foie qu'on a attribué tout d'abord la formation exagérée du sucre. L'organe étant plus abondamment irrigué, une plus grande quantité de sucre passe dans le sang. Autrement dit, c'est parce que le foie est lavé que la glycosurie se produit.

La ligature de l'artère mésentérique arrête presque complètement la circulation porte : dès lors la piqûre du quatrième ventricule reste sans effet. Si, au contraire, on oblitère l'artère hépatique, la circulation n'est que peu modifiée et la glycosurie peut se produire.

Réciproquement la glycosurie se produit quand la circulation est accélérée, ce qui a lieu dans les trois conditions suivantes : lorsque les vaso-constricteurs sont paralysés; lorsque les vaso-dilatateurs sont excités; lorsque les vaisseaux intestinaux sont dilatés, comme par exemple à la suite de l'excitation du bout central du nerf de Cyon. L'injection d'une certaine quantité de sang artériel par les veines intestinales réalise un trouble analogue à celui que détermine la vaso-dilatation et entraîne également la glycosurie.

Si l'on tient compte de ce mécanisme multiple on aura l'explication de bien des faits, en apparence contradictoires, relatés par les physiologistes.

Un premier point est établi : pour se rendre du bulbe au foie, les excitations ne cheminent pas suivant les pneumogastriques; nous avons dit que la section de ces nerfs n'empêche pas les effets de la piqûre du bulbe et l'excitation de leur bout périphérique n'influence pas la glycogénie hépatique.

Les impressions se propagent tout d'abord par la *moelle*. Les expériences de Cl. Bernard ont démontré qu'il existe dans la moelle cervicale un centre favorisant l'accumulation du glycogène. Si, en effet, on pratique la section de la moelle au-dessus du renflement cervico-brachial, en ayant soin de ménager les phréniques, le sucre disparaît du foie, ce qui tient à l'abaissement de la température organique, mais le glycogène s'y accumule ; si, au contraire, on coupe la moelle au-dessous du renflement, le sucre et le glycogène disparaissent en 24 ou 36 heures.

On est ainsi conduit à supposer que les voies centrifuges doivent quitter la moelle au-dessous du renflement cervico-brachial : c'est ce qui a lieu en effet. Laffont (1) a montré que les impressions cheminent par *les trois premières paires dorsales;* leur section empêche la glycosurie que produit l'excitation centripète des pneumogastriques, tandis que l'excitation de leur bout périphérique congestionne le foie. Les vaso-dilatateurs suivent donc les racines rachidiennes et, par les *rami communicantes*, se rendent au sympathique.

Mais, le *sympathique* contient surtout des filets vaso-constricteurs ; aussi la paralysie de ce nerf, au-dessus des premières paires dorsales, produit-elle également la glycosurie, mais par un mécanisme tout différent. C'est de cette façon, croyons-nous, qu'il faut interpréter les expériences des physiologistes

(1) Laffont, Recherches sur la glycosurie considérée dans ses rapports avec le système nerveux, *Thèse de Paris*, 1880.

qui ont obtenu la glycosurie, en sectionnant le nerf vertébral (F. Franck), en arrachant les ganglions cervicaux ou seulement le dernier ganglion cervical (Cyon et Aladoff), en extirpant le premier ganglion thoracique (Eckhard).

A partir de sa portion thoracique, le sympathique renfermant à la fois des fibres vaso-constrictives et vaso-dilatatrices, on conçoit la variabilité des résultats obtenus en sectionnant ou en électrisant soit ce nerf, soit le splanchnique.

De Græf et Schiff ont prétendu que la section du *splanchnique* produit la glycosurie. Ce résultat est inconstant. Mais, si le sucre ne passe pas toujours dans l'urine, la quantité qui est contenue dans le sang augmente. L'hyperglycémie semble donc réelle. D'un autre côté, Cl. Bernard a constaté que la section de ce nerf empêche la piqûre du quatrième ventricule de produire le diabète, mais ne modifie pas la glycosurie consécutive à une piqûre antérieure. L'extirpation partielle du plexus solaire (Munk et Klebs) ou la section des ganglions semi-lunaires (F. Franck) amène une congestion générale des viscères, qui a pour conséquence l'hyperglycémie et la glycosurie. D'après Rétif, l'extirpation des deux ganglions semi-lunaires entraîne la mort au bout d'un temps qui varie de 24 heures à 7 jours. Les animaux maigrissent, se refroidissent; le sucre du sang tombe à 0,3 et 0,2 p. 1.000 et le glycogène hépatique disparaît.

En énervant les artères mésentériques, on produit une paralysie vasomotrice, qui aboutit à un lavage plus complet du foie et secondairement au passage du sucre dans l'urine.

Aux expériences qui viennent d'être brièvement rapportées, on en a opposé d'autres qui semblent établir que la cause de la glycosurie réside dans une excitation des cellules hépatiques ou dans une modification du ferment glycolytique.

Quand on excite le bout périphérique d'un splanchnique sectionné, on produit de la vaso-constriction et cependant la quantité de sucre contenue dans le sang augmente. L'action du nerf se porte-t-elle directement sur le foie ou se fait-elle sentir par l'intermédiaire de la surrénale ? En répétant l'expérience sur un animal dont la surrénale correspondante a été extirpée, Macleod a constaté que l'hyperglycémie ne se produit plus. On serait donc tenté d'invoquer une décharge d'adrénaline. Mais après section du plexus hépatique, le résultat fait également défaut. Macleod conclut que le splanchnique agit simultanément sur le foie et la capsule surrénale et il suppose que la glycogénie n'est modifiée que si la surrénale abandonne en même temps une substance qui complète l'influence nerveuse. La même explication pourrait s'appliquer aux glycosuries consécutives à la piqûre du quatrième ventricule.

L'action du splanchnique sur la cellule hépatique ressort des expériences de Morat et Doyon qui pratiquent la ligature de l'aorte au-dessus du diaphragme et la ligature de la veine porte. Ils séparent ensuite un lobe hépatique, le privant de toute connexion nerveuse avec la masse du foie. Après avoir excité le bout périphérique du splanchnique ou avoir déterminé une hyperglycémie par asphyxie, c'est-à-dire par un procédé qui agit en excitant

le centre bulbaire, ils sacrifient l'animal. Un dosage chimique démontre que, dans la partie isolée, le foie contient plus de glycogène : l'excitation nerveuse, alors que toute circulation était supprimée, a donc favorisé la transformation du glycogène en sucre. Il semble résulter de ces expériences que les excitations nerveuses agissent directement sur les cellules.

Les faits observés restent acquis. Mais leur interprétation subit de fréquentes modifications. Les découvertes successives sur le rôle des diverses glandes dans la production de l'hyperglycémie et de la glycosurie ont eu pour résultat de faire émettre des conceptions nouvelles.

A la suite des travaux démontrant que l'extirpation du pancréas entraîne le passage du sucre dans l'urine, Chauveau et Kaufmann soutinrent que cette glande intervient dans le mécanisme des glycosuries nerveuses. Elle produirait une substance qui agirait sur le foie pour modérer la formation du glycose; les excitations nerveuses auraient la propriété d'inhiber cette sécrétion interne.

Dans ces dernières années l'attention s'est fixée sur le rôle des capsules surrénales. L'expérimentation sur les animaux et même sur l'homme a établi que leurs produits de sécrétion, injectés sous la peau provoquent le passage du sucre dans l'urine. Les excitations nerveuses retentissant facilement sur les capsules surrénales, feraient passer dans le sang un excès d'adrénaline qui expliquerait la glycosurie.

C'est aussi par une action sur les surrénales que certains physiologiste-expliquent le développement des glycosuries émotives. Celles-ci se produis sent souvent avec une rapidité remarquable. Pour s'en convaincre, il suffit de prendre du sang sur un chien non anesthésié; la teneur en sucre pourra monter de 50 à 100 p. 100. Si l'animal a été endormi les variations ne dépassent pas 0,11 à 0,15. Si on opère sur un animal aux réactions vives comme le chat, on constate souvent que la simple fixation sur une planche suffit à provoquer la glycosurie.

Quelle que soit l'explication qui finisse par triompher, un point est bien démontré : c'est que le système nerveux joue un rôle capital dans l'histoire des glycosuries hépatiques. Tous les nerfs sensitifs constituent des voies centripètes : l'excitation de leur bout central peut produire la glycosurie par action réflexe; c'est ce qu'on obtient surtout en opérant sur le pneumogastrique ou sur le nerf de Cyon. Le centre est représenté par le bulbe. Les voies centrifuges semblent multiples : les unes sont constituées par la moelle cervicale, les trois premières paires dorsales, le sympathique et le splanchnique; les autres, probablement formées par des fibres vaso-motrices, sont représentées par le nerf vertébral, les ganglions cervicaux, l'anneau de Vieussens, le premier ganglion thoracique et aboutissent, par un chemin plus difficile à déterminer, au plexus solaire.

Quantité de sucre fournie par le foie. — Il est assez difficile de déterminer quelle est la quantité de sucre que le foie déverse journellement dans les veines hépatiques.

Seegen et Basch ont calculé que, chez un chien de 10 kgr., il passe par la

veine porte 118 cmc. de sang à la minute, soit 170 litres en 24 heures. Admettons ce chiffre, qui est beaucoup trop faible, comme le reconnaissent les auteurs eux-mêmes. Les analyses de Seegen lui ayant montré que le sang se charge de 0,05 à 0,1 p. 100 de sucre en traversant le foie, l'auteur arrive à conclure que cette glande fournit en 24 heures de 80 à 70 gr. de glycose. Si l'on admet ces résultats et si on les transporte à l'homme, dont le poids est de six à sept fois plus considérable, on voit que la quantité de sucre doit varier de 400 à 1.000 gr. Elle est en moyenne, semble-t-il, de 350 à 400 gr. Le sucre ainsi produit servira aux divers besoins de l'organisme et notamment sera utilisé pour la contraction musculaire.

Glycogénie musculaire. — On a assigné au glycogène musculaire deux origines : il peut, en effet, provenir soit du sucre alimentaire, soit du sucre hépatique.

Pour démontrer que le sucre alimentaire peut former du glycogène dans le muscle, on a entrepris un certain nombre d'expériences qui ont donné des résultats fort contradictoires. Külz a injecté du sucre sous la peau de grenouilles dont le foie avait été extirpé et il a vu augmenter le glycogène musculaire. Mais les différences sont légères et semblent dans la limite des erreurs possibles. En effet, Laves, opérant sur des poules et des oies, dont il avait extirpé le foie, a constaté que le glycogène diminue rapidement dans les muscles pectoraux, même quand on fait prendre aux animaux 20 à 30 gr. de glycose.

D'autres faits semblent établir que c'est bien le foie qui fournit le sucre nécessaire aux muscles. Si on diminue l'activité des muscles, au moyen des anesthésiques, ou par la section de la moelle, on voit augmenter la quantité du glycogène contenu dans le foie (Nebelthau). Réciproquement, si on augmente l'activité du muscle, on voit diminuer le glycogène hépatique; c'est ce qu'on observe chez les animaux surmenés ou simplement fatigués. Comme l'a montré Külz, un exercice violent fait disparaître le glycogène des muscles et du foie et, comme l'ont reconnu Chauveau et Kaufmann, quand le muscle se contracte, le foie verse plus abondamment le sucre dans le sang. De même le froid, en activant les combustions, fait diminuer le glycogène hépatique.

Nous arrivons donc à cette conclusion que le foie, en fournissant aux muscles le sucre nécessaire à leur activité, constitue la principale source de la chaleur animale. On sait, en effet, que l'ancienne théorie de Liebig ne peut plus être admise; les recherches de Pettenkoffer et Voit, de Fick et Wislicenus, de Seegen, de Chauveau et Kaufmann ont démontré que ce n'est pas la combustion des matières azotées qui entretient la chaleur animale; c'est la combustion du sucre. Dans leurs expériences bien connues, Chauveau et Kaufmann ont constaté que le muscle masséter, quand il se contracte, consomme trois fois plus de sucre que pendant le repos; les mêmes auteurs ont établi que le glycogène musculaire diminue en même temps : sa quantité tombe de 0,177 à 0,139. Il ne faudrait pas croire cependant que le glycogène musculaire serve à la combustion; il constitue, semble-t-il, une réserve;

dans les conditions normales, le muscle use surtout le sucre qui circule; lorsque celui-ci est insuffisant, il s'adresse à sa réserve hydrocarbonée ; le déficit est bien vite réparé, car le muscle fatigué fixe une grande quantité de sucre destiné à reformer du glycogène. Ici intervient la sécrétion interne du pancréas. Il semble démontré, en effet, que l'insuline est l'agent qui permet la formation du glycogène aux dépens du glycose, aussi bien dans le muscle que dans le foie. Elle réglemente le « processus de Meyerhof, c'est-à-dire qu'elle accélère à la fois l'oyxdation du glycose et la polymérisation.

Parmi les autres faits relatifs à la glycogénie musculaire et se rapportant à notre sujet, nous signalerons les suivants : pendant le jeûne le glycogène disparaît du foie, avant de disparaître des muscles; l'alimentation rend le glycogène d'abord au foie, puis aux muscles. La ligature des artères diminue la richesse glycogénique des muscles; la section des nerfs l'augmente. Remarquons enfin que, dans l'économie, le glycogène musculaire ne se transforme jamais en sucre, sa destruction est plus rapide et plus complète.

En résumé, le foie étant le collaborateur indirect des muscles dans l'exécution des mouvements (Chauveau et Kaufmann), joue un rôle capital, non seulement dans les fonctions de relation, mais aussi dans le maintien et la régulation de la chaleur animale. Comme l'a montré Chauveau, chez les animaux inanitiés, la température s'abaisse brusquement quand le glycose a disparu du sang.

Transformation du sucre. — Ce n'est pas seulement dans les muscles, que le glycose est consommé. Le sang renferme un ferment glycolytique qui fait disparaître le sucre. On en trouve également dans les sucs obtenus en soumettant des tissus à l'action d'une presse hydraulique : c'est le suc du foie qui agit le plus énergiquement. Les muscles, sauf le myocarde, ont peu d'influence. Le pancréas consomme aussi fort peu de sucre, mais il renferme une substance, rentrant dans le groupe des hormones, qu'on peut retirer de la glande par l'ébullition et qui, ajoutée au suc musculaire, en augmente, dans des proportions notables, le pouvoir glycolytique.

Les transformations que subit le sucre sont assez mal connues. Avant d'arriver aux termes ultimes d'acide carbonique et d'eau, il doit donner une série de corps parmi lesquels l'acide oxalique et l'acide lactique. Ce dernier se produit en abondance pendant la contraction musculaire. Nous avons déjà dit que le foie possède la propriété de transformer le glycogène ou le glycose en acide lactique, mais que cette fermentation est réversible : dans le parenchyme hépatique, l'acide lactique, comme l'ont montré Embden et Kraus, peut reproduire du glycose et du glycogène.

Production du sucre en dehors du foie. — Si le foie représente le principal foyer de la glycogénie, quelques expériences tendent à prouver que du sucre peut se former en dehors de cette glande, ou tout au moins alors que cette glande ne contient plus de glycogène. Quinquaud a constaté que des chiens, soumis à une inanition suffisamment prolongée pour que le gly-

cogène ait disparu du foie, continuent, après les hémorragies, à fabriquer de grandes quantités de glycose.

Une remarquable expérience de V. Mering plaide dans le même sens : cet auteur donne 1 gr. de phloridzine à un chien, l'animal devient glycosurique pendant 2 ou 3 jours; au bout de ce temps, le glycogène hépatique est épuisé; l'animal, qui est laissé à l'inanition, reçoit de nouveau de la phloridzine, et de nouveau ses urines contiennent du glycose; il faut donc admettre que ce sucre s'est formé non plus aux dépens du glycogène, mais probablement aux dépens des matières azotées.

LES GLYCOSURIES D'ORIGINE HÉPATIQUE

Par sa fonction glycogénique le foie joue un rôle capital dans le métabolisme des glycides et dans le développement des glycosuries.

On a même voulu expliquer toutes les glycosuries par un trouble fonctionnel du foie qui tantôt laisserait passer le sucre alimentaire qu'il aurait dû arrêter, tantôt, par suite d'une suractivité morbide. transformerait une trop grande quantité de glycogène en glycose.

Les travaux qui se sont succédé ont singulièrement compliqué le problème. Nous savons aujourd'hui que beaucoup de glandes, en tête desquelles le pancréas et les surrénales, interviennent pour faire varier la teneur du sang en sucre, pour entraver ou favoriser le passage du sucre dans l'urine, c'est-à-dire pour élever ou abaisser le seuil rénal.

En l'état actuel de la question, on peut provisoirement admettre six variétés de glycosuries :

1° Glycosuries alimentaires, survenant à la suite d'une trop forte ingestion d'hydrates de carbone;

2° Glycosuries digestives, liées aux dyspepsies gastro-intestinales;

3° Glycosuries hépatiques;

4° Glycosuries nerveuses ;

5° Glycosuries endocriniennes;

6° Glycosuries d'origine rénale.

Cette classification est commode, mais elle est loin d'être parfaite, car chaque variété est fort complexe; presque toujours plusieurs éléments interviennent qu'il n'est pas facile de préciser.

La *glycosurie alimentaire* est trop intimement liée au fonctionnement du foie pour que nous puissions la passer sous silence.

Il faut remarquer tout d'abord que, même à l'état normal, le rein ne s'oppose pas complètement au passage du sucre. L'urine en contient souvent de 0,1 à 0,2 p. 1.000. Il suffit de modifier le régime, d'augmenter l'ingestion des féculents, pour que la teneur en glycose s'élève, atteigne et dépasse 1 p. 1.000.

Schœndorff a examiné l'urine de 334 soldats : chez 316 il a trouvé du sucre et, chez 29 d'entre eux, dans une proportion assez forte. Cette fréquence

de la glycosurie dans l'armée allemande tient simplement à l'abus des féculents. Chez les civils qui consomment plus de graisse et de viande, la glycosurie est plus rare; elle n'est décelée que dans 15 p. 100 des cas et encore est-elle peu marquée.

En opérant sur l'homme normal, Baudouin a reconnu que l'hyperglycémie alimentaire, pour être réelle, est assez légère. Le rapport entre la richesse en sucre avant et après le repas, ne dépasse pas 1,35. Chez les individus atteints d'insuffisance hépatique, il peut s'élever à 2 et même monter au-dessus de 2. La détermination de ce coefficient fournit ainsi des renseignements intéressants sur le fonctionnement du foie.

Green, Snell et Walters, Mc Lean et Wesselow préfèrent utiliser le levulose. Ils en font ingérer 40 gr. puis dosent le sucre dans le sang, toutes les 30 minutes pendant 2 heures. Une augmentation de 0 gr. 03 indique un trouble hépatiqne.

Le mécanisme de la glycosurie alimentaire est assez complexe : quatre conditions interviennent qui favorisent ou entravent le passage du sucre; l'absorption intestinale, qui est plus ou moins facile; l'action d'arrêt du foie, qui est plus ou moins marquée; la consommation par les tissus, qui est plus ou moins intense; l'élimination par le rein qui se fait plus ou moins facilement.

Si, par exemple, les boissons fermentées et surtout les vins mousseux favorisent la glycosurie alimentaire, c'est parce que ces boissons agissent sur l'épithélium rénal et y déterminent un trouble passager qui le rend plus perméable au glycose.

L'influence du foie est encore plus importante : dans bien des cas, la glycosurie alimentaire est en rapport avec une incapacité du foie à retenir l'excès de sucre que contient la veine porte.

On se contente le plus souvent de caractériser le sucre par la réduction de la liqueur de Fehling. Il serait intéressant d'en rechercher la nature. Cl. Bernard, opérant sur des chiens auxquels il avait pratiqué la ligature lente de la veine porte, a constaté que l'introduction de saccharose dans une anse intestinale est suivie d'une élimination de sucre interverti. Le lévulose est absorbé en même temps que le glycose et, n'étant plus arrêté et transformé par le foie, passe dans l'urine. Son action sur le plan de polarisation étant plus marquée que celle du glycose, la déviation se produit à gauche.

C'est encore à un trouble hépatique qu'on rapporte les *glycosuries dyspeptiques*, les unes liées à une lésion cirrhotique du foie, les autres à une excitation de cette glande. L'acide sécrétée en excès chez les hyperchlorhydriques, les acides de fermentation qui prennent naissance dans le tube digestif des dyspeptiques, peuvent être partiellement absorbés et, passant dans la veine porte, vont activer la transformation du glycogène hépatique en sucre. L'expérience démontre, en effet, que l'injection d'acides dilués dans une veine de l'intestin est suivie de glycosurie. L'excitation hépatique peut reconnaître une autre cause. D'après Jardet et Nivière, l'injection de sang artériel dans la veine porte provoque également le passage du sucre dans

l'urine. On peut admettre que, chez les dyspeptiques, le travail de la digestion entraîne une congestion anormale de l'intestin; la circulation devenant plus active, le sang gardera partiellement, après la traversée des capillaires, les caractères du sang artériel.

Les diverses glycosuries dont nous venons de parler relevant en partie d'un trouble hépatique, nous sommes conduit à étudier de plus près le rôle du foie.

Il est classique de diviser les *glycosuries hépatiques* en deux groupes : les *glycosuries par suractivité* du foie, c'est-à-dire par exagération de la sécrétion sucrée; les *glycosuries par insuffisance*, c'est-à-dire par défaut d'arrêt du sucre. Dans le premier cas, la glycosurie est permanente, en ce sens qu'elle dure tant que dure l'excitation du foie. Dans le second cas elle est intermittente; elle se produit quand la veine porte est surchargée de sucre, c'est-à-dire qu'elle coïncide avec la période digestive, en un mot elle est alimentaire.

Les glycosuries par suractivité fonctionnelle du foie se divisent elles-mêmes en deux groupes, suivant qu'elles relèvent d'une excitation directe des cellules ou d'une influence nerveuse.

Pour produire des glycosuries par excitation cellulaire, il suffit d'injecter dans un rameau de la veine porte, du ferment amylolytique. On peut utiliser des diastases végétales ou animales ou du suc pancréatique, on peut même pousser l'injection par une veine périphérique, une quantité suffisante de ferment parviendra au foie. Ces résultats sont intéressants, car, en maintes circonstances, du ferment amylolytique est résorbé dans l'intestin et arrive ainsi au contact des cellules hépatiques.

Nombre de substances irritantes, introduites par un rameau de la veine porte, sont également capables d'activer la glycogénolyse et de produire la glycosurie. C'est ce qu'on obtient en utilisant des solutions diluées d'acide ou d'alcool ou en se servant d'éther. Il suffit même de faire ingérer cette dernière substance par l'estomac pour faire apparaître le sucre dans l'urine.

C'est aussi à une excitation des cellules hépatiques qu'il faut rapporter les glycosuries d'origine asphyxique. Les recherches de Reynoso et de Dastre ont établi que, dans l'asphyxie rapide, le sang surchargé d'acide carbonique stimule le foie et produit l'hyperglycémie. L'asphyxie lente amène au contraire une hypoglycémie par épuisement des réserves sucrées.

Les glycosuries, qui se montrent au cours ou à la suite des diverses intoxications, rentrent en partie dans le groupe que nous étudions; mais le mécanisme est le plus souvent fort complexe; plusieurs facteurs agissent synergiquement pour augmenter la production du sucre.

Les glycosuries par insuffisance hépatique sont, avons-nous dit, d'origine alimentaire. Elles peuvent se diviser en deux groupes : les unes sont attribuées à une oblitération de la veine porte ou tout au moins à une gêne de la circulation portale, les autres sont dues à une insuffisance des cellules hépatiques.

Quand le sang intestinal est détourné de son cours habituel, quand il

arrive dans la circulation générale sans traverser le foie, le sucre se trouve en excès, après les repas, dans le sang artériel et s'élimine par le rein. C'est ce que Cl. Bernard a réalisé en pratiquant la ligature lente de la veine porte et Pavy en abouchant cette veine dans la veine rénale; dans l'un et l'autre cas, on peut observer une glycosurie alimentaire. Colrat a fait de cette donnée expérimentale une application clinique. Il a montré la fréquence de la glycosurie alimentaire chez les malades atteints de cirrhose atrophique, résultat qu'il attribua au trouble de la circulation portale. Mais il semble établi aujourd'hui que la glycosurie n'est pas liée à des modifications circulatoires; elle dépend de l'inaptitude des cellules à fixer le glycose. Elle fait défaut, malgré l'insuffisance hépatique, quand la consommation du sucre par les tissus est plus intense ou que l'excrétion rénale est entravée.

Les résultats expérimentaux expliquent la fréquence des glycosuries au cours des affections nerveuses les plus diverses : hémorragies cérébrales; tumeurs du cerveau, celles surtout qui siègent sur le pont de Varole, le cervelet ou le bulbe ; paralysie générale, sclérose en plaques, névroses et psychopathies; tumeurs comprimant le pneumogastrique, névralgies faciales.

Les injections de solutions concentrées de chlorure de sodium déterminent le passage du sucre dans l'urine. C'est ce qu'on observe en introduisant dans les veines d'un lapin 10 cmc. par kilo d'une solution de NaCl à 10 p. 1.000. Le chlorure de calcium est l'antagoniste du sel sodique. L'action est due à un retentissement sur les centres nerveux, car l'introduction par l'artère vertébrale provoque une glycosurie, que le sel de calcium n'est plus capable d'arrêter. Ces expériences, fort intéressantes, montrent une fois de plus l'antagonisme des sels de sodium et de calcium et font comprendre le mécanisme d'une influence d'apparence humorale.

Les *glycosuries traumatiques* reconnaissent le plus souvent pour point de départ un ébranlement des centres nerveux ou une excitation du foie. Sur 145 cas de glycosurie traumatique, relevés par Jodry, 72 fois la contusion portait sur la tête, 29 fois sur le rachis et dans 12 cas sur le foie.

Par leur retentissement sur le foie, les ébranlements nerveux sont souvent suivis de glycosurie alimentaire, dans plus du tiers des cas, d'après von Jacksch, Strumpell, Strauss.

Le rôle capital attribué au foie dans le développement des glycosuries sembla considérablement diminué, quand les expériences de Minkowski eurent démontré que l'*extirpation du pancréas* provoque le développement d'un véritable diabète. Les recherches ultérieures firent voir que bien d'autres glandes peuvent intervenir et que les injections d'adrénaline déclenchent également le passage du sucre dans les urines. L'hormone pancréatique ou insuline et l'hormone surrénale ou adrénaline, sont deux produits antagonistes dont les effets se contrebalancent à l'état normal. Si l'on extirpe le pancréas, l'hormone surrénale intervient seule et provoque la rapide transformation du glycogène hépatique en glycose, d'où hyperglycémie et glycosurie : le diabète pancréatique peut donc être considéré comme un véritable diabète

négatif. L'intervention du foie n'en est pas moins capitale ; l'analyse chimique démontre, dans tous ces cas de glycosurie ou de diabète, la diminution ou la disparition du glycogène.

Si la simple ligature du canal pancréatique n'est pas suivie de glycosurie, elle n'en retentit pas moins sur le fonctionnement du foie ; la glycogénolyse est activée et le taux du glycose dans le sang augmente ; mais la glycosurie ne se produit pas, car le seuil rénal s'élève. Il s'abaisse au contraire après l'extirpation du pancréas. Ainsi l'intervention du rein contribue à expliquer les différences observées dans les deux expériences.

La thyroïde et l'hypophyse interviennent également dans le mécanisme des glycosuries et retentissent aussi sur le foie. L'extirpation expérimentale des thyroïdes empêche la glycosurie consécutive à la piqûre du 4e ventricule et la glycosurie adrénalinique.

Les glandes parathyroïdes semblent avoir une action inverse de celle de la thyroïde.

On peut admettre, à l'heure actuelle, que les diverses glandes à sécrétion interne qui jouent un rôle dans la glycosurie, influencent la glycolyse dans le sang et les tissus, la glycogénolyse hépatique et la perméabilité rénale. C'est ce que résume le tableau suivant :

	Influence sur		
	la glycolyse	la glycogénolyse hépatique	la perméabilité rénale
Pancréas (1)	augmentée	diminuée	augmentée
Surrénales	diminuée	augmentée	diminuée
Thyroïde	diminuée	augmentée	diminuée
Parathyroïde . . .	augmentée		

Bon nombre des expériences publiées sur le mécanisme des glycosuries devraient être reprises en tenant compte des nouvelles connaissances que nous possédons sur les transformations du glycose. C'est ainsi que l'influence du pancréas sur la glycolyse doit être expliquée par l'aptitude de l'hormone pancréatique à donner naissance à du sucre instable aux dépens des sucres α-β. Pour certains savants, la collaboration des muscles qui contiendraient une co-hormone serait indispensable. Tous ces faits nous permettent d'entrevoir une conception nouvelle des glycosuries dont la plupart, pour ne pas dire toutes, devraient être rattachées à un trouble dans la transformation des glycoses végétaux en glycose utilisable.

Les diverses glycuries. — Le glycose n'est pas le seul sucre qu'on trouve dans l'urine. On a signalé, à plusieurs reprises, la *lévulosurie*. On répète que le lévulose est plus facilement assimilé que le glycose. Ce n'est pas tout à fait exact. Le chien, s'il en ingère, en rejette la plus grande partie

(1) L'effet indiqué est celui qu'on peut attribuer à l'hormone pancréatique. Dans les cas de glycosurie par extirpation du pancréas, les résultats sont inverses, superposables à ceux que produit l'hormone surrénale.

par l'urine. L'homme le tolère mieux, car il est habitué à l'utiliser, l'ingérant avec les fruits et avec les légumes contenant du lévulose ou de l'inuline.

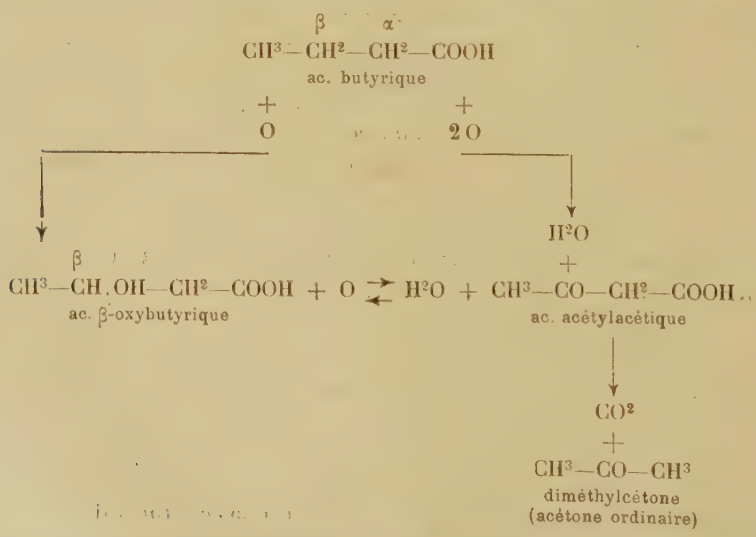
Le foie semble jouer un rôle important dans l'élaboration et la transformation du lévulose. Strauss et Sachs ont constaté que les grenouilles privées de foie rejettent le lévulose qu'on introduit dans un de leurs sacs lymphatiques, alors qu'elles supportent et conservent encore une certaine dose de glycose.

On a trouvé dans l'urine diverses substances réductrices, plus ou moins voisines du glycose. Ce sont, outre le lévulose, l'*acide glycuronique*, sur lequel nous reviendrons, des *pentoses*, de l'*inosite*, qui est non pas un sucre, mais un hexa-oxy-héxaméthylène. de l'*acide homogentésique*. Nous ne savons pas encore d'une façon exacte quel est le rôle du foie dans l'élaboration de ces différents corps.

Bien que le *saccharose* ne réduise pas la liqueur de Fehling, il est utile de rappeler que ce sucre passe beaucoup plus fréquemment qu'on ne le croit dans les urines. Mais il ne semble pas que le foie intervienne pour le retenir ou le modifier.

ROLE DU FOIE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE L'ACÉTONÉMIE

Tout le monde connaît la fréquence de l'*acétonémie*, dont le type clinique le plus important est représenté par le *coma diabétique*. Trois substances principales interviennent, l'acide acétylacétique, l'acide β-oxybutyrique et l'acétone. Elles dérivent toutes trois de l'acide butyrique et sont unies par des relations assez simples, dont le tableau suivant donnera une idée :



Ces trois corps sont souvent désignés sous le nom de corps cétoniques,

expression inexacte en ce qui concerne l'acide β-oxybutyrique, qui renferme une fonction alcoolique (CHOH) et non pas une fonction cétonique (CO).

Wakemann et Dakin, en précipitant des extraits aqueux de foie par le sulfate d'ammoniaque, ont obtenu une β-oxybutyrase, c'est-à-dire un ferment transformant le β-oxybutyrate d'ammonium en acétylacétate. L'acétylacétate ajouté à de la bouillie de foie disparaît facilement, donnant de l'acétone et finalement de l'acide carbonique et de l'eau. Une simple oxydation rend compte de ce dernier processus.

$$CH^3.CO.CH^3 + 8O = 3CO^2 + 3H^2O$$

En faisant des circulations artificielles à travers le foie, on a reconnu que les acides appartenant à la série grasse saturée et ayant pour formule générale $C^nH^{2n}O^2$ sont cétogènes, quand ils possèdent un nombre pair d'atomes de carbone, égal ou supérieur à C^4. Le type du genre est l'acide butyrique $C^4H^8O^2$. Les acides dont les atomes de carbone sont en nombre impair, ne donnent jamais naissance aux corps cétoniques et quelques-uns d'entre eux en entravent la formation.

Les acides non saturés, l'acide oléique par exemple, et les acides à chaîne ramifiée obéissent à la même loi.

Les circulations artificielles à travers le foie ont permis d'étudier les modifications subies par les constituants fondamentaux de la molécule protéique, les acides aminés. Trois seulement sont cétogènes : la leucine, la tyrosine et la phénylalanine. Le glycocolle est indifférent : l'alanine, les acides glutamique et aspartique sont anticétogènes. Ces faits sont intéressants, car ils comportent des indications pour la diététique. Ils sont confirmés par les recherches faites sur l'homme diabétique. Les mêmes substances se sont montrées cétogènes. La leucine, par exemple, a donné la moitié de ce que prévoyait la théorie.

En face des corps cétogènes se placent tout naturellement les corps anticétogènes, dont les plus actifs sont les glycides. La clinique a démontré qu'en donnant des féculents, on empêche ou on arrête l'acidose.

La méthode des circulations artificielles a encore permis de reconnaître que la quantité des corps cétoniques, prenant naissance dans le foie, est en raison inverse de la richesse glycogénique. Autrement dit, les corps cétoniques ne sont amenés à l'état d'acide carbonique et d'eau que si la fonction glycogénique est normale. Comme toujours, la fonction protectrice du foie est liée à sa fonction glycogénique. Si on prend comparativement le foie d'un chien normal et le foie d'un chien rendu diabétique par l'extirpation du pancréas ou par l'injection de phloridzine et si on établit une circulation artificielle, avec le foie normal, on obtient au bout d'une heure 12 à 27 milligr. d'acétone ; avec le foie de l'animal glycosurique, on en a de 68 à 139 (Embden et Almagia).

La méthode des circulations artificielles a permis encore de constater que le foie du rat qui détruit 30 à 35 p. 100 de l'acide β-oxybutyrique et 40 p. 100 de l'acide acétylacétique, perd plus ou moins complètement

ces propriétés sous l'influence des empoisonnements par le phosphore ou le chloroforme (Hürthle).

En opérant sur des chiens normaux et en leur faisant ingérer 11 gr. d'acide β-oxybutyrique, Magnus-Lévy ne trouve pas de corps cétoniques dans l'urine; en répétant l'expérience sur des chiens dépancréatés, il obtient 7 gr. d'acide β-oxybutyrique, 0,4 d'acétone et des traces d'acide acétylacétique. Cette expérience qui met bien en évidence l'insuffisance hépatique des animaux dépancréatés, est confirmée par les observations faites sur l'homme. Chez un sujet sain, l'ingestion de 12 à 15 gr. d'acide β-oxybutyrique n'amène l'apparition d'aucun corps nouveau dans l'urine. Si le sujet est à la diète, on trouve de l'acétone et une petite quantité d'acide acétylacétique, mais pas d'acide oxybutyrique. Chez les diabétiques légèrement atteints, les résultats sont analogues, tandis que, dans les formes graves, l'urine élimine des quantités variables des trois corps. De ceux-ci le plus toxique est l'acide β-oxybutyrique et le moins dangereux est l'acétone, substance volatile, qui s'élimine facilement par le rein et par le poumon.

L'acide acétylacétique disparaît rapidement quand on le met en contact avec le sang et les extraits d'organes, donnant de l'acétone et de l'anhydride carbonique. Le foie remplit ici le principal rôle. Nous avons déjà dit qu'il transforme l'acide β-oxybutyrique en acide acétylacétique. Mais cette action est réversible et, dans quelques cas, le phénomène inverse se produit, ce qui a fait admettre l'existence d'une cétoréductase (Friedmann et Masse).

Tels sont les faits qui ont mis en évidence le rôle du foie dans la formation et la destruction des différents corps qui apparaissent dans l'urine, au cours de l'état morbide bien connu aujourd'hui sous le nom d'*acidose*. Si ce syndrome s'observe le plus souvent dans le diabète sucré, il n'est pas rare dans les affections du tube digestif. Il existe un coma dyspeptique comparable au coma diabétique et surtout fréquent dans le cancer de l'estomac. L'urine des dyspeptiques contient souvent de l'acide acétylacétique. Les troubles de l'intestin peuvent avoir une influence analogue; l'acidose s'observe dans les affections graves, comme l'occlusion intestinale, aussi bien que dans de simples diarrhées. Elle est particulièrement fréquente chez les enfants et complète le syndrome bien connu des vomissements cycliques. On l'observe également dans les affections profondes du foie, comme l'ictère grave où son apparition coïncide avec l'augmentation des troubles morbides et la diminution de l'urée (Colombe et Denisot).

Les troubles hépatiques dont sont atteintes les femmes gravides expliquent la fréquence de l'acidose dans la grossesse compliquée de vomissements répétés ou d'éclampsie.

L'acétonémie s'observe encore dans les affections nerveuses et mentales, dans les infections et les intoxications à retentissement hépatique. Elle se développe assez souvent après l'anesthésie chirurgicale; ayant examiné les urines de 251 individus qui avaient été endormis au chloroforme, Becker obtint 167 résultats positifs. La narcose à l'éther ou au bromure d'éthyle peut produire le même trouble, mais bien moins souvent.

Le *jeûne* suffit à provoquer l'apparition de corps cétoniques dans l'urine.

D'après Marcel Labbé il s'agit dans ce cas de *cétose* et non d'acidose. Dans le diabète, il y a un rapport étroit entre l'élimination des corps cétoniques, des acides organiques, des amino-acides et de l'ammoniaque. Dans le jeûne, les corps cétoniques évoluent indépendamment des autres facteurs.

L'intoxication par les corps cétoniques peut être considérée, dans tous les cas, comme liée à une insuffisance du glycogène. Elle mérite le nom *d'intoxication glycoprive* que lui ont donné Franck et Isaac. Elle se traduit essentiellement par un état myasthénique sans convulsions.

VII

ACTION DU FOIE SUR LES MATIÈRES GRASSES

Les graisses neutres introduites par l'alimentation sont dédoublées par le suc pancréatique en acides gras et glycérine. La séparation n'est que momentanée; elle a pour effet de permettre aux molécules relativement petites qui proviennent des grosses molécules graisseuses de diffuser dans les parois intestinales. Là une combinaison se fait qui reforme les graisses neutres dont la plus grande partie pénètre à l'état de fines gouttelettes émulsionnées dans les chylifères. Ainsi, contrairement aux autres produits de la digestion, les graisses échappent à l'action du foie. Après avoir traversé les ganglions mésentériques qui leur font subir des modifications assez mal connues, elles arrivent par le canal thoracique dans la circulation veineuse. Elles sont déversées dans la veine sous-clavière gauche et passent dans la veine cave supérieure pour aboutir dans le ventricule droit qui les envoie vers le poumon. Cet organe les arrête et, par une dislocation complète des molécules, leur fait perdre leurs propriétés caractéristiques. C'est du moins ce qui a lieu chez les Mammifères, car suivant la remarque de Cl. Bernard chez les Poissons, les Batraciens et les Oiseaux, le système chylifère est rudimentaire et l'absorption des graisses, qui semble d'ailleurs peu active, se fait par la veine porte (1). Cependant par les asnastomoses qui relient la veine porte à la veine cave, une assez forte proportion de graisses arriverait directement dans la circulation générale.

Même chez les Mammifères, le poumon est loin d'arrêter la totalité des matières grasses. Le sang artériel en contient une assez grosse quantité, qui revient au foie soit par l'artère hépatique, soit par la veine porte.

Il se fait encore, pendant la période digestive, une pénétration de graisses neutres dans le système porte; la proportion, sans être très élevée, est appréciable. Le foie peut donc exercer une action lipopexique. Aussi, après un repas riche en graisses, en trouve-t-on une accumulation dans les cellules

(1) Cl. Bernard, Physiologie expérimentale appliquée à la médecine, t. II, p. 311, Paris 1856.

situées à la périphérie des lobules. Sur des chiens nourris avec de l'huile de foie de morue, Frerichs a vu les cellules hépatiques se transformer en vésicules adipeuses.

Gilbert, Carnot et Jomier ont étudié l'arrêt des graisses en injectant dans la veine porte de l'huile émulsionnée ou du lait. Le microscope montre que des gouttelettes s'arrêtent dans les capillaires, qu'elles sont prises par les cellules endothéliales et les cellules étoilées et parviennent ensuite dans les cellules hépatiques; puis, peu à peu, la graisse ainsi introduite diminue; elle a disparu au bout d'une dizaine de jours.

Les recherches récentes de Policard et Noël, faites avec des méthodes très précises, confirment les observations précédentes. Opérant sur des souris dont on faisait varier le régime, Policard et Noël ont observé dans les cellules hépatiques, après une alimentation composée de lard gras, des accumulations de granulations graisseuses osmioréductrices, colorables par le scarlach et le sudan III (v. fig. 5, p. 114). Le dépôt graisseux est nul ou peu marqué après un régime hydrocarboné (sucre de canne) ou protéique (blanc d'œuf cuit).

Il serait intéressant de compléter ces résultats par des analyses chimiques et de rechercher comparativement la teneur en graisses du sang de la veine porte et des veines sus-hépatiques. Drosdoff trouve 5,04 dans la première et 0,84 dans les secondes. En traversant le foie, un litre de sang perdrait 4 gr. 2 de matières grasses, ce qui paraît excessif.

Les graisses dédoublées dans l'intestin ne se recombinent pas en totalité. Une partie des acides gras s'unit à des bases pour former des savons, qui passent dans la veine porte. Le foie les arrête et cette action est d'autant plus importante que les savons sont toxiques. Munck, puis Brothier, expérimentant avec l'oléate de soude ou avec un mélange d'oléate et de palmitate, ont montré que, pour tuer un lapin, il suffit de lui injecter, dans une veine périphérique, 0 gr.07 de ces sels par kilogramme; la pression s'abaisse; les pulsations augmentent, puis diminuent d'énergie et la mort survient par arrêt respiratoire. Si l'on pratique la respiration artificielle, la dose mortelle est de 0 gr. 14; dans ce cas la mort est due à l'arrêt du cœur en diastole. Chez le chien on obtient les mêmes résultats avec 0,25 ou 0,3.

Les accidents sont analogues, quand les savons sont introduits par une branche de la veine porte; seulement, la dose nécessaire à leur production, doit être de deux fois et demie à cinq fois plus considérable. A la suite de ces injections, le sang perd pendant plusieurs heures la propriété de se coaguler; si l'injection a été poussée par la veine porte, ce qui permet d'introduire des doses énormes, le sang peut rester incoagulable pendant un ou deux jours.

Arrêtés dans le foie, les savons reconstituent des graisses neutres par union avec du glycérol. On ne sait pas exactement d'où provient cette substance dont on ne trouve que des traces dans le sang. Mais, comme nous l'avons déjà dit, il n'est pas irrationnel de supposer que le glycose fourni par le glycogène hépatique donne du glycérol, après avoir passé par le stade intermédiaire d'aldéhyde glycérique.

Tous ces résultats permettent de décrire, en face de la fonction glycogénique du foie, une fonction lipopexique, Il y a seulement une différence importante : c'est que la totalité des glycides provenant de l'intestin passe par le foie, tandis qu'une partie seulement des graisses est amenée à la glande.

En soumettant le foie à l'action d'une presse hydraulique, Magnus a obtenu un suc capable de dédoubler les graisses neutres. L'action est due à un ferment qu'on peut précipiter par l'acétate d'uranium, et qui provient peut-être du pancréas; car chez les animaux auxquels on a extirpé cette glande, le suc hépatique est beaucoup moins actif. Quelle qu'en soit l'origine, le ferment lipasique du foie n'agit que s'il est associé à un co-ferment ; les sels biliaires, d'après Lœwenhart, joueraient ce rôle.

La graisse emmagasinée dans le foie semble mobilisée suivant les besoins de l'organisme, par exemple en cas de jeûne ou dans la lutte contre le refroidissement.

Pendant la grossesse et la lactation, on observe des accumulations qui serviront à la formation des graisses contenues dans le lait. Chez les poissons et chez les animaux hibernants, le foie accumule des matières grasses qui assureront la nutrition pendant l'hiver.

A la fin de la gestation, le foie du fœtus est chargé de graisse et de glycogène. On admet que ces substances sont utilisées pendant les premiers jours de la vie extra-utérine, au moment où cesse l'alimentation par le placenta et où l'alimentation par le tube digestif n'est pas encore bien établie.

Ce ne sont pas seulement les aliments gras qui sont capables d'augmenter la teneur du foie en matières grasses. Chez les volailles soumises à l'engraissement, la quantité de graisse qui se dépose dans le foie est bien supérieure à la quantité ingérée. D'après Boussingault, une oie forme par jour 17 gr. de graisse avec des aliments autres que la graisse. Les recherches de Persoz, Schultz, Soxhlet, Munk, Voit conduisent à la même conclusion. Chez des chiens nourris avec des féculents, Cl. Bernard trouva de grandes quantités de graisse dans le foie, tandis qu'il n'en décelait que de faibles proportions chez les animanx soumis au régime azoté.

Malgré leur concordance, tous ces faits ne peuvent être acceptés sans réserve et leur étude mériterait d'être complètement reprise. D'après Terroine et Jeanne Weill, le tissu conjonctif et les muscles seraient spécialement chargés d'accumuler les graisses. Même dans l'engraissement des volailles le foie s'infiltre moins que le tissu musculaire. Quand on donne aux animaux des graisses étrangères à leur organisme, celles-ci s'accumulent dans le tissu conjonctif; la constitution de ce tissu peut changer, par suite du dépôt des matières alibiles; la constitution du foie reste invariable. Les graisses qui s'y trouvent sont des éléments constitutifs de la cellule.

Faisant comparativement des dosages de graisses dans le foie et les muscles de chiens placés dans les conditions les plus diverses, Terroine et Weill observent de nombreuses variations dans les muscles, tandis que les chiffres fournis par l'analyse du foie sont à peu près constants.

Voici, en effet, quelques dosages, dont les chiffres sont rapportés à 100 gr. de tissu sec :

	Foie	Muscles
	—	—
Animaux normaux.	10,5	13,8
3 à 26 jours de jeûne.	11	14,3
3 à 18 heures après un repas gras . .	11,1	13
Animaux suralimentés	13,4	25

Si le foie ne doit plus être considéré comme un organe servant exclusivement au dépôt des graisses, il n'en joue pas moins un rôle très important dans le métabolisme de ces matières.

Dans un grand nombre de conditions physiologiques et pathologiques, de la graisse est mise en circulation et amenée des tissus vers le foie. Dans le jeûne aussi bien que dans certaines intoxications, celle par le phosphore par exemple, dans les auto-intoxications comme le diabète, les matières grasses sont mobilisées et se trouvent en excès dans le sang. On est ainsi conduit à rechercher quelles modifications le foie leur fait subir.

Les recherches que nous avons faites avec Léon Binet ont appelé l'attention sur le pouvoir que possèdent le sang et les tissus de détruire complètement les matières grasses, c'est-à-dire de leur faire perdre leurs caractères spécifiques.

La *lipodiérèse* est, comme la glycolyse, un processus général; tous les organes et tissus y prennent part. C'est ce qu'on peut démontrer en prélevant les différents organes d'un chien sacrifié 4 heures après un repas riche en matières grasses. Une partie des organes est immédiatement stérilisée; une autre est conservée 18 heures à 38° après adjonction d'eau chargée de fluorure de sodium pour éviter la putréfaction. Dans les échantillons ainsi conservés on trouve constamment une diminution de la graisse. Voici quelques chiffres qui donnent des moyennes assez exactes (les chiffres sont rapportés à 100 gr. de tissu frais).

	Quantité de graisse			Perte p. 100 de graisse
	initiale	finale	perte	
	—	—	—	—
Foie	2,51	1,46	1,05	41
Poumon	2,21	1,33	0,88	39
Gangl. mésentériques .	12,39	8,3	4,09	34
Pancréas	5,71	3,9	1,81	31
Rein	2	1,38	0,62	31
Rate	4,43	3,68	0,75	17
Muscles	2,48	2,18	0,3	12
Cerveau	7,14	6,50	0,64	9

Le foie, comme d'ailleurs le poumon, agit au moyen d'un ferment soluble, *ferment lipodiérétique* ou *lipodiérase*. Pour le préparer on pratique un extrait glycériné, qu'on dilue ensuite avec de l'eau; on filtre et, dans le

liquide ainsi obtenu, on verse successivement du chlorure de calcium et du phosphate de soude. Le précipité qui se forme entraîne le ferment, dont on démontre l'action en le faisant agir sur de l'huile d'olive ou sur une graisse animale. En opérant, par exemple, avec de la graisse de veau nous avons vu la quantité qui était primitivement de 0,751 tomber en 20 heures à 0,516, subissant ainsi une perte de 31 p. 100.

Nous avons eu l'occasion de vérifier sur l'homme les résultats que nous avions obtenus sur le chien. Nous avons prélevé sur le cadavre d'un supplicié, quatre heures après l'exécution, un morceau de foie et un morceau de poumon. Les dosages que nous avons faits, avec M. Binet, nous ont donné les chiffres suivants, qui sont rapportés à 100 gr. de tissus frais.

	Dosage		Perte	Perte p. 100 de graisse
	immédiat	après 18 h.		
	—	—	—	—
Foie	3,1	2,15	0,95	30,6
Poumon	2,23	2	0,23	10,3

Des deux organes nous avons pu extraire une lipodiérase active. Celle du foie a été mise en contact avec de l'huile d'olive : la quantité de graisse est tombée de 0,67 à 0,54, subissant ainsi une perte de 0,13, soit 19,4 p. 100.

L'action lipodiérétique du foie est précédée, semble-t-il, d'une transformation des acides gras saturés en acides non saturés, plus facilement oxydables. C'est ce que démontrent les travaux de Lœw et ceux de Leathes. Les acides palmitique $C^{16}H^{32}O^2$ et stéarique $C^{18}H^{36}O^2$, appartenant tous deux à la série aliphatique normale $C^nH^{2n}O^2$, donnent de l'acide oléique $C^{18}H^{34}O^2$ (série $C^nH^{2n-2}O^2$), puis des acides linoléique $C^{18}H^{32}O^2$ et linoléinique $C^{18}H^{32}O^2$ (séries $C^nH^{2n-4}O^2$ et $C^nH^{2n-6}O^2$). Hartley a isolé un acide encore moins saturé, en $C^nH^{2n-8}O^2$, ayant pour formule $C^{20}H^{32}O^2$. Tous ces acides absorbent facilement l'oxygène de l'air, ce qui explique pourquoi les graisses du foie s'altèrent si rapidement. On conçoit ainsi que, dans les cas où les réserves glycogéniques diminuant l'organisme a recours aux matières grasses, le foie intervienne pour faciliter leur oxydation.

Un autre processus entre en ligne qui n'est sans doute que le complément du précédent. Les acides non saturés élaborés par le foie contribuent à la formation des phosphatides qu'on trouve en abondance dans cet organe et dont les lécithines sont les mieux connues. Elles formeraient un chaînon indispensable à la combustion; elles constitueraient, suivant l'expression de Lœw, des machines à brûler les acides gras. A l'appui de cette hypothèse on peut invoquer une expérience de Reicher, qui voit, en faisant à travers le foie une circulation artificielle avec du sang chargé de trioléine, augmenter la quantité de cholestérine et de lécithine. D'ailleurs, dans l'engraissement des volailles comme dans l'intoxication phosphorée, la quantité de lécithine contenue dans le foie s'élève considérablement.

Dans une série de recherches fort intéressantes, Levene s'est attaché à l'étude des lécithines. Le foie semble en renfermer huit, toutes constituées sur le même modèle : un acide glycérophosphorique uni à deux acides

gras et à une base. Des acides gras qu'on a pu isoler, deux appartiennent à la série saturée. Ce sont les acides palmitique et stéarique ; les autres à des séries non saturées, ce sont les acides arachidonique, oléique, linoléique et linoléinique (1).

Infiltration et dégénérescence graisseuses. — Les travaux que nous venons d'exposer ont modifié nos conceptions sur la stéatose. Jusque dans ces derniers temps, il était classique d'admettre que l'accumulation des graisses dans les cellules hépatiques relevait tantôt d'une infiltration, tantôt d'une dégénérescence; dans le premier cas, il y avait obésité cellulaire et la graisse était censée prendre la place de l'eau; dans le second, il y avait transformation des protéines protoplasmiques et la graisse remplaçait l'albumine. Voilà la conclusion à laquelle conduisaient les analyses de Perls. C'est dans l'intoxication phosphorée et, à un degré moindre, dans l'intoxication arsenicale qu'on observerait le mieux la dégénérescence.

Les expériences de Baur semblent démontrer que, dans l'intoxication phosphorée, de la graisse prend naissance par transformation des albumines. Ces recherches sont fort intéressantes et paraissent bien conduites, mais elles sont complexes. Les expériences beaucoup plus simples de Kraus et Sommer donnent des résultats différents. Des souris sont divisées en deux lots; les unes servent de témoins, les autres sont empoisonnées par le phosphore. En dosant la graisse contenue dans le foie, on trouve de 5,1 à 11,8 chez les premières et de 7,4 à 37,4 p. 100 chez les secondes. Mais, si on dose la graisse contenue dans la totalité du corps, on trouve 13,8 à 29,3 p. 100 chez les animaux normaux et seulement 4,13 à 7,2 chez les intoxiqués. Il y a donc diminution de la graisse. Celle-ci est mise en circulation et est en partie arrêtée par certains organes et spécialement par le foie. On s'explique ainsi la surcharge graisseuse du sang observée dans les intoxications et les infections stéatosantes et l'on comprend pourquoi la stéatose débute par les parties périphériques des lobules hépatiques.

En faveur de la même conception, on peut citer les expériences de Rosenfeld et Filiger, montrant que, chez les animaux dont les réserves sont épuisées par un long jeûne, la stéatose ne peut plus se produire. Réciproquement, un chien qui aura ingéré de grandes quantités de graisse de mouton, s'il est empoisonné par le phosphore, accumulera dans son foie des graisses ayant le caractère de celles qu'il a mangées et mises en réserve.

En s'appuyant sur toute une série de faits qu'il serait trop long de rapporter, Rosenfeld conclut que la dégénérescence graisseuse n'existe pas, que la transformation de l'albumine en graisse ne peut être démontrée ni sur l'animal vivant ni sur les organes abandonnés à l'autolyse. Il suppose que le foie, dont les réserves glycogéniques sont épuisées, essaye de reconstituer avec de la graisse les hydrates de carbone dont il a besoin. On comprend ainsi l'accumulation de cette substance. Si la cellule hépatique a conservé une vitalité suffisante, une partie de la graisse est utilisée et se transforme

(1) P. A. Levene and Ida Rolf, Bromolecithin of the liver and egg yolk. *The Journal of biolog. Chemistry*, 1926, LXVII, 659-667.

en glycogène ; si le processus morbide est plus violent, cette transformation devient impossible et la graisse infiltre le tissu. Cette conception est-elle exacte ? Il est difficile de l'affirmer actuellement et on a pu se demander si les graisses ne viennent pas simplement dans le foie remplacer le glycogène et y subir les transformations qui les rendront oxydables. Ces transformations exigent que la fonction glycogénique ne soit pas complètement abolie. Si l'on opère sur des souris à jeun et si on les intoxique avec du phosphore, on constate qu'elles ne détruisent pas plus de graisses que les animaux gardés comme témoins. Mais si en même temps qu'on les soumet à l'intoxication phosphorée, on leur fait prendre des hydrates de carbone, une grande quantité de graisse est détruite et la stéatose est évitée. Shibata, à qui nous devons cette expérience, conclut que les graisses ne peuvent être brûlées qu'au feu des hydrates de carbone.

La distinction encore classique entre la dégénérescence graisseuse et l'infiltration s'appuie aussi sur l'analyse chimique de foies prélevés chez des sujets morts d'infections. Mais le balancement qu'on avait admis entre l'eau et la graisse est tout à fait théorique. Pas plus dans les infections que dans les intoxications, on ne peut affirmer la transformation des albumines en matières grasses. Toutes la question des stéatoses mérite d'être reprise.

VIII

ACTION DU FOIE SUR LES MATIÈRES PROTÉIQUES ET LEURS DÉRIVÉS

ACTION SUR LES PROTÉINES ET LES PROTÉOSES

Les *matières protéiques* introduites dans le tube digestif subissent de profondes modifications qui les rendent absorbables; elles pénètrent dans les veines mésaraïques et, avant de se déverser dans la circulation générale, elles traversent le foie. Cet organe les laissera-t-il passer sans les modifier, ou leur fera-t-il subir des transformations analogues à celles qu'il impose aux hydrates de carbone ?

Cl. Bernard s'est posé la question et a conclu à l'intervention du foie; il a injecté de l'*albumine d'œuf* dans la veine jugulaire d'un lapin et l'a retrouvée dans l'urine; il a refait l'expérience en introduisant la substance par la veine porte et n'en a plus constaté la présence dans ce liquide; « le passage par le tissu du foie, dit-il, suffit pour opérer cette modification, nécessaire à l'assimilation de la matière albumineuse ».

Avec la *caséine,* Bouchard a observé un fait analogue : l'injection dans la veine jugulaire est suivie d'une excrétion de caséine et d'albumine par l'urine ; l'injection dans la veine porte donne lieu à l'élimination d'une certaine quantité d'albumine, mais la caséine ne passe pas dans l'urine ; elle s'est

transformée dans le foie en une albumine, albumine imparfaite, puisqu'elle n'est pas restée dans l'organisme.

Pour intéressantes qu'elles soient, ces expériences ne suffisent pas à trancher le problème, les matières protéiques ne s'absorbant qu'après avoir subi de profondes modifications. Elles démontrent cependant que le foie est capable d'arrêter des albumines, de les emmagasiner et, probablement, de les utiliser. C'est ce qui a été établi par des recherches plus récentes. Tichmeneff soumet des souris blanches à un jeûne prolongé, puis il leur donne une nourriture riche en matières protéiques; il constate que le poids du foie augmente de 20 p. 100. Le taux de l'azote s'élève de 53 à 78 p. 100.

L'accumulation des protéiques peut être démontrée au microscope. Afanassiew constate que les cellules hépatiques de chiens nourris avec de la fibrine sont remplies de granulations arrondies teintées en rouge par le réactif de Milon. Berg observe des amas de gouttelettes donnant les réactions caractéristiques des albumines, dans le foie des animaux qui ont fait des repas de viande. On ne voit rien de semblable après l'ingestion des hydrates de carbone ou des graisses. Policard et Noël confirment ces résultats et, chez des souris nourries avec de l'albumine (blanc d'œuf cuit), constatent de nombreuses granulations colorées par l'hématoxyline ferrique et dérivant des chondriocontes; il n'y a pas de graisse intracellulaire et la quantité de glycogène est minime. Il ne se produit pas, comme l'avait pensé Berg, une accumulation d'albumine; il se fait une évolution des chondriomes vers les plastes.

L'hydrolyse des matières protéiques dans le tube digestif aboutit à la formation de peptones et d'acides aminés.

L'expérience démontrant qu'une certaine quantité d'azote disparaît dans l'estomac, on est conduit à supposer que des peptones ou des albumoses pénètrent normalement dans l'organisme; or, le foie semble capable d'arrêter ces substances et de les transformer. Si on fait une injection de peptone par une branche de la veine porte, on ne trouve dans l'urine ni peptone, ni albumine; si l'injection est pratiquée par une veine périphérique, il se produit de la peptonurie et de l'albuminurie; une partie de la peptone peut donc se transformer, en dehors du foie, en une albumine qui n'est pas utilisable.

Ces résultats, qui expliquent fort bien la fréquence des peptonuries au cours des affections hépatiques, ne peuvent être admis sans réserve. Ils sont contredits par les recherches de Boulengier, Denaeyer, Devos. Il est vrai que Plosz et Gyergyai ont constaté, au moyen de circulations artificielles, que les peptones se transforment en traversant certaines glandes, parmi lesquelles le foie tient la première place. Les travaux récents d'Abderhalden tendent à démontrer que les sucs obtenus par l'expression des muscles, du foie et du thymus renferment des peptases spécifiques qui attaquent exclusivement les peptones provenant des organes ou tissus similaires. Seul le suc du rein attaquerait toutes les peptones.

Ces faits un peu contradictoires demandent de nouvelles recherches. La méthode des circulations artificielles permettra vraisemblablement d'élucider

le problème; il faudrait reprendre toute la question en étudiant les divers stades de la transformation physiologique des albumines.

ACTION SUR LES ACIDES AMINÉS

Depuis que nous possédons des données précises sur les transformations des matières protéiques, depuis que nous savons qu'après avoir subi l'action de l'érepsine intestinale, elles sont absorbées à l'état d'acides aminés ou de peptides assez simples, une voie nouvelle s'est trouvée ouverte aux recherches.

Les travaux de Delaunay (1) ont établi que les acides aminés se retrouvent dans le sang de la veine porte et qu'ils sont arrêtés par le foie. Le fait a été confirmé par plusieurs savants et, récemment, par P. Cristol, L. Hédon et Puech. L'acide trichloracétique précipite les protéines, mais laisse en solution les polypeptides; l'acide phosphotungstique précipite les deux ordres de substances : en dosant l'azote, on peut par différence connaître la teneur du sang en polypeptides. Or le sang de la veine porte contient des polypeptides après un repas riche en peptones, tandis que le sang artériel n'en renferme pas. Le foie les a donc arrêtés.

Ainsi, le foie règle l'amino-acidémie comme il règle la glycémie. Il laisse passer dans la circulation une petite quantité d'acides aminés destinés à la nutrition des tissus; il en met en réserve; il en décompose en donnant naissance à de l'urée et garde le groupement carboné pour en faire du glycogène et accessoirement de l'acétone. Une expérience de Van Slyke (2) peut fixer les idées sur cette question. On injecte des acides aminés dans les veines; en quelques minutes, le sang s'en est débarrassé, les déposant dans le foie et, en plus petite proportion, dans les reins et les muscles. Au bout de 24 heures, les reins et les muscles détiennent la même proportion d'amino-acides, tandis que le foie a transformé en urée la presque totalité de ceux qu'il avait retenus.

Le rôle du foie dans ces modifications ressort nettement des expériences d'Abderhalden, Gigon et London. Si l'on injecte de l'alanine dans la jugulaire d'un chien, on ne trouve qu'une petite quantité de ce corps dans l'urine. Si l'on répète l'expérience sur un animal porteur d'une fistule d'Eck, l'excrétion est beaucoup plus abondante. Des résultats analogues ont été obtenus en faisant ingérer des produits de dégradation des protéiques.

Les constatations faites par Delaunay sur des foies soumis à l'autolyse tendent à démontrer que, dans l'inanition, une certaine quantité d'acides aminés est libérée; par ce processus l'amino-acidémie, tout comme la glycémie, reste constante. L'analyse démontre, en effet, qu'après 24 heures d'autolyse, le foie des animaux alimentés a abandonné 18 p. 100 de ses matières protéiques, tandis que, dans le foie des animaux en inanition, la proportion atteint 42 p. 100. Dans l'un et l'autre cas, 60 à 70 p. 100 de l'azote

(1) Delaunay, Rôle des acides aminés dans l'organisme animal. *Thèse de Bordeaux*, 1910.

(2) Van Slyke, The present significance of the amino-acides in Physiologie and Pathologie. *Arch. of Internat. med.*, 1917, XIX, 56.

libéré est à l'état d'amino-acides. « Transformateur ou néoformateur d'acides aminés, suivant l'état de la nutrition, le foie paraît bien jouer vis-à-vis des protéiques un rôle analogue à celui qu'il exerce dans le métabolisme des hydrates de carbone (1). »

Poussant plus loin l'étude des modifications que subissent les acides aminés, on a reconnu par la méthode des circulations artificielles que le foie est capable de détacher le groupement aminé. C'est ce qu'on constate avec trois amino-acides, non des moins importants : la leucine, la tyrosine, la phénylalanine, qui abandonnent ainsi de l'ammoniaque. La théorie fait prévoir que le radical, restant après cette amputation, peut donner par hydrolyse un acide-alcool et par oxydation un acide α-cétonique. L'expérience établit que les deux réactions se produisent dans le foie. Mais l'acide-alcool est peu important; c'est presque totalement en un acide α-cétonique que l'amino-acide se transforme.

Les formules suivantes permettront de comprendre ces modifications qui sont assez simples. Prenons, par exemple, la phénylalanine, nous aurons :

$$\underset{\text{Phénylalanine}}{C^6H^5—CH^2—CH.NH^2—COOH} + H^2O = \underset{\substack{\text{Ac. phényllactique}\\ \text{(acide alcool)}}}{C^6H^5—CH^2—CHOH—COOH} + NH^3$$

$$C^6H^5—CH^2—CH.NH^2—COOH + O = \underset{\substack{\text{Ac. phénylpyruvique}\\ \text{(acide α-cétonique)}}}{C^6H^5—CH^2—CO—COOH} + NH^3$$

$$\underset{\text{Oxyphénylalanine (tyrosine)}}{OH.C^6H^4—CH^2—CH.NH^2—COOH} + O = \underset{\substack{\text{Ac. oxyphénylpyruvique}\\ \text{(acide α-cétonique)}}}{OH.C^6H^4—CH^2—CO—COOH} + NH^3$$

Par une réaction analogue, l'acide phényl-amino-acétique donne dans le foie de l'acide phénylglyoxylique :

$$\underset{\text{Ac. phénylamino-acétique}}{C^6H^5—CH.NH^2—COOH} + O = \underset{\substack{\text{Ac. phénylgiyoxylique}\\ \text{(acide α-cétonique)}}}{C^6H^5—CO—COOH} + NH^3$$

La transformation obtenue avec la leucine est semblable. C'est encore une désamination avec formation d'un acide α-cétonique :

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>\!CH—CH^2—CH.NH^2—COOH + O = \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>\!CH—CH^2—CO—COOH + NH^3$$

L'ammoniaque donne de l'urée ; les acides α-cétoniques subissent une série de transformations qui les amènent finalement, après plusieurs stades intermédiaires, à l'état d'acide butyrique.

Les réactions sont assez simples, si nous partons de l'acide α-cétonique provenant de la leucine :

(1) Delaunay, L'augmentation de l'activité auto-protéolytique et amino-acidogène du foie pendant le jeûne. *Société de Biologie*, 1922, LXXXVII, p. 1091.

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>CH-CH^2-CO-COOH + O = \begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>CH-CH^2-COOH + CO^2$$

Acide iso-valérique

$$\begin{matrix} CH^3 \\ CH^3 \end{matrix}\!\!>CH-CH^2-COOH + 3\,O = CH^3-CH^2-CH^2-COOH + CO^2 + H^2O$$

Ac. butyrique

Ainsi une première oxydation portant sur la fonction cétonique détache une molécule d'anhydride carbonique et laisse de l'acide isovalérique; une oxydation nouvelle fait tomber un maillon carboné pour aboutir à l'acide butyrique.

Avec les corps phényliques, les transformations sont plus complexes. L'acide phénylpyruvique se transforme en acide oxyphénylpyruvique et celui-ci arrive progressivement à l'état d'acide homogentisinique.

$$\underset{\text{Ac. oxyphénylpyruvique}}{OH.C^6H^4-CH^2-CO-COOH} + O = \underset{\text{Ac. hydroquinone pyruvique}}{(OH)^2.C^6H^3-CH^2-CO-COOH.}$$

$$(OH)^2.C^6H^3-CH^2-CO-COOH + O = \underset{\substack{\text{Ac. hydroquinone-acétique} \\ \text{ou homogentisinique}}}{(OH)^2.C^6H^3-CH^2-COOH} + CO^2.$$

L'acide homogentisinique est intéressant; car, au cours de certains états pathologiques, il passe dans l'urine et lui confère la propriété de réduire la liqueur de Fehling. Si on abandonne l'urine après l'avoir alcalinisée par quelques gouttes de lessive de soude ou de potasse, on la voit brunir rapidement. Cette transformation caractéristique a été décrite par Bädecker en 1859 et attribuée par lui à la présence d'un corps qu'il désigna sous le nom d'alcaptone, d'où le terme d'alcaptonurie pour caractériser cet état pathologique.

Dans les conditions normales, l'acide homogentisinique est transformé. Il y a rupture du noyau benzinique et, après plusieurs états intermédiaires, apparition d'acide butyrique.

Aux divers stades de ces modifications successives, le foie peut intervenir pour restaurer l'édifice en voie de destruction et reconstituer par synthèse les amino-acides. Embden et Schmitz font des circulations artificielles avec du sang chargé des acides α-cétoniques provenant de la désamination de la tyrosine, de la phénylalanine ou de la leucine. Le foie reconstitue ces corps. Ainsi le processus se complique : les actions fermentatives étant réversibles, les agents de dédoublement sont capables d'opérer des synthèses.

Comme il était facile de le prévoir, les transformations que nous indiquons sont dues à des ferments dont Lang a poursuivi l'étude. Il a trouvé un ferment désaminant le glycocolle dans les extraits d'intestin, du pancréas et du foie; un ferment désaminant la leucine dans les extraits du foie.

Les acides aminés à chaîne normale renferment les maillons carbonés en nombre impair. Leur oxydation aboutit, avons-nous dit, à la formation d'acides α-cétoniques. Au cours des transformations que nous avons indi-

quées, un des maillons tombe et ceux qui restent se trouvent en nombre pair. Tel est, pour ne citer que le plus important, l'acide butyrique. Ce résultat a un intérêt considérable. Nous savons, en effet, que les acides gras dont les maillons carbonés sont en nombre pair, subissent une oxydation du maillon β et finissent par donner des corps cétoniques, acide acétyl-acétique et acétone. Mais à côté des acides cétoniques, les acides aminés peuvent, avons-nous dit, donner naissance à des acides alcools, l'acide lactique par exemple. Or de même qu'il peut refaire des acides aminés avec l'acide pyruvique (acide α-cétonique), le foie est capable d'accomplir la même synthèse quand on met en présence de l'acide lactique et de l'ammoniaque.

Pour donner une formule simple, prenons un acide aminé, l'alanine, qui entre dans la molécule d'un grand nombre de polypeptides et d'acides aminés complexes. Nous pouvons écrire :

$$\underset{\text{Ac. lactique}}{CH^3\text{-}CHOH\text{-}COOH} \underset{+\,O}{\rightleftarrows} \underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3\text{-}CO\text{-}COOH} \underset{+\,H^2O}{\overset{+\,NH^3}{\rightleftarrows}} \underset{+\,O}{\underset{\text{Alanine}}{CH^3\text{-}CH.NH^2\text{-}COOH}}$$

L'importance de ce résultat, qui découle des travaux de Knoop, Embden et Schmitz, est considérable. Car l'acide lactique se forme facilement aux dépens du sucre. En faisant circuler dans un foie de chien, chargé de glycogène, du sang additionné de carbonate d'ammonium, on obtient de l'alanine : cet amino-acide ne se produit pas si, par un jeûne prolongé, la quantité de glycogène a été fortement réduite. On conçoit ainsi la possibilité d'une synthèse d'albumine par accouplement de l'ammoniaque et des sucres. Cette synthèse est possible parce que les sucres fournissent des acides α-cétoniques. Au contraire les graisses s'oxydent sur le chaînon β et ne peuvent servir à la reconstitution des matières protéiques. Ainsi s'explique, au moins en partie, le rôle important des hydrates de carbone dans l'alimentation.

Comme toujours on peut renverser la proposition et dire que, si les sucres peuvent former des albumines en s'unissant à l'ammoniaque, réciproquement les albumines peuvent abandonner de l'ammoniaque dans le foie et servir à la reconstitution de la réserve glycogénique. L'alanine, par exemple, donne facilement, après désamination, de l'acide lactique, et celui-ci reconstitue le glycose et le glycogène.

On saisira cette série de transformations sur le schéma suivant, qui montre les rapports unissant le glycose à la glycérine, à l'acide lactique, aux acides aminés, à l'alcool et à l'acide acétyl-acétique. Toutes les actions sont réversibles et, suivant les circonstances, s'accomplissent dans un sens ou dans un autre.

$CO^2OH-(CHOH)^4-COH$
Glycose

$\downarrow\uparrow$

$CH^2OH-CHOH-COH \rightleftarrows CH^2OH-CHOH-CH^2OH$
Aldéhyde glycérique — Glycérol

$\uparrow\downarrow$

$CH^3-CHOH-COOH$
Acide lactique

$\uparrow\downarrow$

$CH^3-CO-COOH \rightleftarrows CH^3-CH.NH^2-COOH$
Acide pyruvique — Alanine

$\uparrow\downarrow$

$CH^3-CO-CH^2-COOH \rightleftarrows CH^3-COH \rightleftarrows CH^3-CH^2OH$
Acide acétyl-acétique — Aldéhyde acét. — Alcool éthylique

$\downarrow\uparrow$

CH^3-COOH
Acide acétique

L'expérience démontre que, par circulation artificielle à travers le foie, l'aldéhyde glycérique donne du glycérol et du glycose; que le glycérol donne du glycose et de l'acide lactique; que l'aldéhyde acétique se transforme en alcool et acide acétyl-acétique. En un mot elle confirme exactement les résultats théoriques inscrits ci-dessus.

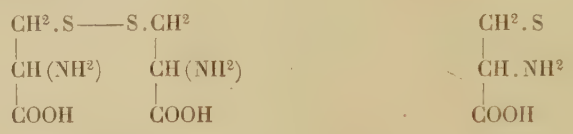
La production du sucre aux dépens des acides aminés est un phénomène biologique extrêmement important, dont nous avons déjà fait l'étude (p. 122), Nous rappellerons seulement que les amino-acides producteurs de sucre ont tous un squelette carboné ayant moins de six atomes de carbone. Il est donc nécessaire qu'une synthèse intervienne. On peut admettre que le foie leur fait d'abord subir une désamination, les transformant en acide α-cétonique correspondant, lequel arrivera à l'état de glycose en subissant des transformations analogues à celles que nous avons rapportées en parlant de l'alanine.

La production du sucre aux dépens des albumines peut être démontrée par l'expérience directe qui consiste à donner diverses albumines à des chiens rendus glycosuriques ou à des hommes atteints de diabète. On constate ainsi que la caséine est la substance qui fournit le plus facilement du sucre; viennent ensuite la sérum-albumine, la fibrine, la sérum-globuline, l'hémoglobine, l'ovalbumine.

Ce n'est pas seulement chez les diabétiques que ces transformations se produisent. Dans les conditions physiologiques l'ingestion de viande est suivie d'une rapide destruction des acides aminés absorbés pendant la digestion; le groupement azoté est éliminé à l'état d'urée, mais le carbone est mis en réserve. Le foie qui réalise ces transformations rejette la partie azotée des acides aminés que lui amène la veine porte et, par synthèse, constitue du glycogène avec le carbone.

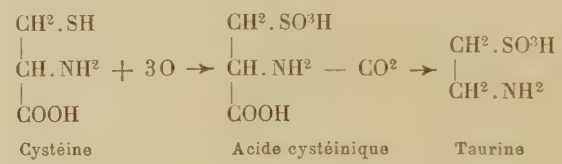
Parmi les autres acides aminés qui arrivent au foie, il en est quelques-uns qui remplissent un rôle spécial fort intéressant.

C'est ainsi que nous devons une mention à la cystine, le seul amino-acide qui contienne du soufre ; il se transforme facilement en cystéine ou acide α-amino-β-thiolactique.



Cystine (Disulfure de cystéine) — Cystéine (Acide α-amino-β-thiolactique)

La cystéine peut à son tour se transformer en dehors de l'organisme lui-même, en taurine.



Cystéine — Acide cystéinique — Taurine

En s'unissant à l'acide cholalique, la taurine forme l'acide taurocholique, que nous avons étudié dans le chapitre consacré à la bile. Si l'on opère sur un chien porteur d'une fistule biliaire, et si on lui fait ingérer de la cystine et de l'acide cholalique, on trouve dans la bile une augmentation proportionnelle de l'acide taurocholique.

La cystine semble jouer le rôle principal dans la formation de tous les produits de l'organisme contenant du soufre. Son ingestion fait monter le taux des sulfates urinaires. Le foie a la propriété d'arrêter la cystine qu'on injecte dans la veine porte (Blum) et peut la faire servir à la formation des corps sulfoconjugués. Le résultat est important, un grand nombre de substances aromatiques parmi lesquelles le phénol et l'indol, qui se produisent constamment dans l'intestin sous l'influence des putréfactions bactériennes, se transforment dans le foie en phényl et indoxyl-sulfates.

C'est probablement à un trouble des fonctions hépatiques qu'il faut rattacher un état morbide assez rare, mais fort intéressant, la *cystinurie* (1). Les malades éliminent par l'urine, non seulement de la cystine qui se dépose à l'état de cristaux, mais diverses substances anormales qui semblent traduire l'insuffisance du foie. En même temps que la cystine, l'urine renferme d'autres acides aminés, tyrosine, lysine, arginine, leucine ; ou des bases, comme la cadavérine et la putrescine, qui proviennent de la lysine et de l'ornithine.

L'étude des modifications que le foie impose aux dérivés des matières protéiques comporte de nombreuses déductions physiologiques et patholo-

(1) Desmoulières, La cystinurie. *Thèse de Paris*, 1911. — G. Rsosenfeld, Die Cystinurie. *Ergebnisse des Physiologie*, 1920, XVIII, p. 118-140.

giques. Les acides aminés qui proviennent de l'alimentation sont en grande partie perdus pour l'organisme ; ils donnent simplement de l'urée qui est rejetée par le rein. Il y a donc un véritable gaspillage de la matière protéique. C'est que l'organisme a besoin de certains amino-acides qui ne se trouvent dans les protéines ingérées qu'en quantité infime. Pour libérer et conserver ces corps indispensables, il détruit les protéines plus banales et c'est justement dans le foie que cette destruction a lieu.

En même temps qu'il détruit certains acides aminés, le foie reconstitue par synthèse de nouvelles protéines, spécifiques ou idiogènes, différentes des protéines ingérées, qui sont étrangères à l'organisme ou allogènes. Bien que tous les organes et tissus interviennent simultanément pour assurer cette spécificité protéique de l'organisme, le foie ne remplit pas moins un rôle capital. Il complète les transformations commencées dans les parois mêmes de l'intestin. Car, s'il est démontré aujourd'hui que le sang de la veine porte contient des amino-acides (Delaunay, Belloni et Polava), il semble aussi qu'une reconstitution partielle se produise déjà pendant la traversée de l'intestin. De même que les éléments des graisses neutres momentanément séparés se combinent à nouveau, les acides aminés semblent s'unir pour reconstituer des polypeptides plus ou moins complexes ; mais le travail n'est qu'ébauché et la terminaison se fait dans le foie.

Quand la glande est lésée ou quand son fonctionnement est profondément troublé, les albumines et leurs dérivés passent dans l'urine. On a décrit depuis longtemps des albuminuries et des albumosuries d'origine hépatique. On connaît aujourd'hui la fréquence des amino-aciduries, qui traduisent l'insuffisance amino-acidolytique du foie. Les acides aminés s'accumulent dans la glande ; dans divers états et spécialement dans l'intoxication phosphorée, on observe, suivant l'expression de Taylor et de Röhmann, une véritable dégénérescence acido-aminée du foie.

FONCTION UROPOIÉTIQUE DU FOIE

Fourcroy et Vauquelin, dès 1803, reconnurent que les altérations du foie ont pour effet de modifier l'excrétion de l'urée. Mais ce sont les travaux de Meissner (1) qui appelèrent l'attention sur le rôle uropoiétique du foie. Meissner constata tout d'abord que le parenchyme hépatique contient une grande quantité d'urée, alors que les muscles et les poumons n'en renferment pas ; reprenant une théorie déjà soutenue par Fuhrer et Ludwig, il supposa que l'urée provient de la destruction des globules rouges et que cette destruction s'opère dans le foie ; les matières colorantes, libérées en même temps, serviraient à former la bilirubine. Gæthgens et Heinsius admirent que les matières protéiques se dédoublent dans le foie en glycogène et urée, et le résultat fut invoqué par les cliniciens pour expliquer les relations qu'on observe fréquemment dans le diabète entre l'excrétion du

(1) Meissner, Ursprung des Harnstoffs im Harn des Sangethiere, *Zeitschrift f. rat. Medicin*, 1866, XXXI, 234.

sucre et celle de l'urée. Charcot, Brouardel, Lecorché, Murchison acceptèrent cette théorie uropoiétique et rapportèrent de nombreuses observations qui semblaient la confirmer.

Les faits cliniques étant trop complexes pour permettre des conclusions fermes, il fallait recourir à l'expérimentation.

De Cyon soutint que le sang des veines sus-hépatiques est plus riche en urée que le sang de la veine porte. La méthode des circulations artificielles lui permit de reconnaître que 1.000 centimètres cubes de sang renfermant 0 gr. 09 d'urée, en contiennent 0 gr. 14 après avoir traversé le foie ; dans un cas, la quantité s'éleva de 0 gr. 08 à 0 gr. 14 et, après quatre passages, à 0 gr. 176.

Stolnikow obtint une grande quantité d'urée en électrisant un mélange de sang et de foie ; Sigrist a vu augmenter l'excrétion de cette substance, en électrisant le foie à travers la paroi abdominale ; mais, cette expérience est trop complexe pour être à l'abri de toute critique.

D'après Chassevant et Richet (1), le foie, même lavé, produit de l'urée sans qu'on puisse faire intervenir l'influence de la circulation. Sur un chien qu'on a tué par hémorragie, on enlève le foie, on fait passer un courant d'eau salée par la veine porte ; puis on prélève un fragment de l'organe qu'on place à l'étuve. Au bout de 4 heures, le parenchyme contient 0,8 p. 1.000 d'urée, alors qu'au début de l'expérience il en renfermait de 0,044 à 0,25. Cette formation de l'urée a été attribuée à un ferment qu'on peut précipiter des macérations de foie.

Les dosages ayant été faits à l'hypobromite de soude, des doutes ont été élevés sur la valeur des résultats. Les recherches récentes de R. Fosse et N. Ronchelman sont tout à fait démonstratives. Le foie est laissé à l'autolyse dans du chloroforme ou dans une solution contenant du fluorure de sodium et le dosage de l'urée est fait au moyen du xanthydrol ; on constate ainsi que la quantité d'urée devient de 4 à 6 fois plus grande quand le foie est conservé de 24 à 48 heures. S'il a été préalablement bouilli, aucun changement ne se produit.

L'expérience de Richet soulève un important problème. L'urée qui se produit dans le foie provient-elle simplement de la décomposition autolytique ; et, si de l'urée se produit dans les conditions physiologiques, aux dépens de quelles substances prend-elle naissance ? Faut-il incriminer les amino-acides, l'ammoniaque ou les diverses matières, plus ou moins complexes, qui renferment de l'azote ?

Nous avons déjà dit que le foie impose des modifications profondes aux acides aminés. Certains d'entre eux renfermant dans leur molécule un groupement guanidique,

$$\begin{array}{c} NH^2 \\ | \\ HN{=}C - \end{array}$$

(1) A. Chassevant et Ch. Richet, Des ferments solubles uropoiétiques du foie. *Soc. de Biologie*, 1897, 743. *Ibid.* 1898, 962.

la transformation en urée

$$O{=}C\begin{matrix}NH^2\\|\\NH^2\end{matrix}$$

s'explique facilement, l'un et l'autre corps possédant deux groupements azotés.

Prenons par exemple l'arginine, qui est, comme on sait, de l'acide guanidine-diamino-valérianique. Sous l'influence d'une diastase qu'on trouve dans le foie, l'arginase, le groupement guanidique se détache et forme de l'urée, tandis qu'un nouvel amino-acide prend naissance, l'ornithine, qu renferme encore deux groupements aminés et donnera à son tour de l'urée. Les réactions qui rendent compte de ces modifications successives, sont très simples :

$$\underbrace{HN{=}C(NH^2)-NH-CH^2-CH^2-CH^2-CH(NH^2)-COOH}_{\text{Arginine}} + H^2O =$$

$$= \underbrace{CH^2(NH^2)-CH^2-CH^2-CH(NH^2)-COOH}_{\text{Ornithine}} + \underbrace{CO(NH^2)^2}_{\text{Urée}}$$

$$\underbrace{CH^2(NH^2)-CH^2-CH^2-CH(NH^2)-COOH}_{\text{Ornithine}} + O = \underbrace{CH^3-CH^2-CH^2-COOH}_{\text{Acide butyrique}} + \underbrace{CO(NH^2)^2}_{\text{Urée}}$$

D'accord avec la théorie, l'expérience démontre que l'injection sous-cutanée d'arginine augmente le taux de l'excrétion uréique. La quantité d'urée qui passe en excès dans l'urine correspondant à la totalité de l'azote contenue dans l'arginine, on est autorisé à conclure que l'ornithine subit le même sort que le complexe guanidique et donne également de l'urée.

Le rôle de l'arginine dans la production de l'urée est incontestable. Mais la totalité de l'azote fournie par la dégradation de cette substance n'équivaut qu'au dixième de l'urée excrétée. La plus grande partie de l'urée provient donc des autres acides aminés. Ceux-ci, d'après la formule générale de leur composition

$$R-C\begin{matrix}NH^2\\|\\H\end{matrix}-COOH$$

ne renferment qu'un seul groupement azoté. Les ferments désaminants détachent le groupe NH^2 qui passe aussitôt à l'état d'ammoniaque.

Nous sommes ainsi conduit à un nouveau problème : l'ammoniaque peut-elle former de l'urée?

La réponse n'est pas douteuse. Il suffit de faire ingérer des sels ammo-

niacaux aussi bien à un homme qu'à un chien ou un lapin pour voir augmenter la proportion de l'urée urinaire. La puissance de transformation de l'organisme peut être évaluée à 10 gr. d'ammoniaque chez l'homme normal, à 5 gr. chez un chien de taille moyenne, de 10 kgr. environ.

Pour que l'expérience réussisse, il faut utiliser chez le chien un sel d'ammoniaque à acide carbonique ou organique. Le chlorure d'ammonium traverse l'organisme sans se décomposer. Chez le lapin au contraire, il se transforme en urée. La différence des résultats dépend simplement de l'alimentation. Si l'on nourrit des chiens avec des végétaux, l'acide chlorhydrique trouve des bases qui déplacent l'ammoniaque et lui permettent de se transformer en urée. Sans changer le régime des chiens, on peut observer la même transformation, à la condition de donner des carbonates alcalins.

Quand ils ont pénétré dans le sang, les sels ammoniacaux à acide carbonique ou à acide organique sont arrêtés par le foie. Si on les injecte comparativement par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte on constate, en utilisant le carbonate d'ammonium, que la dose mortelle par kilogramme, est de 0,24 dans le premier cas et 0,4 dans le second.

En introduisant une dose qui permet la survie, on retrouve le sel ammoniacal dans l'urine, quand l'injection a été faite par une veine périphérique. Quand elle a été pratiquée par la veine porte, le taux de l'ammoniaque urinaire n'augmente pas. En répétant les mêmes expériences avec un sel ammoniacal à acide fort, chlorhydrate ou sulfate, les résultats sont négatifs ; le foie est incapable d'intervenir.

L'action d'arrêt du foie peut encore être mise en évidence en dosant l'ammoniaque dans le sang des divers vaisseaux. Chez un chien recevant une nourriture carnée, Nencki et Pawlow trouvent 1 mgr. 5 NH^3 p. 100 dans le sang artériel ; 1,5 dans le sang veineux ; 4.9 dans le sang de la veine porte et 1,4 dans le sang des veines sus-hépatiques. Mais ces derniers résultats ne peuvent plus être acceptés sans réserve. A mesure que les méthodes de dosage se sont perfectionnées, les quantités d'ammoniaque trouvées dans le sang ont été de moins en moins considérable. Fontes et Yoranovitch en nient même la présence. Opérant sur le chien, ils trouvent 0 mgr. 1 par litre dans le sang artériel et 0,5 dans le sang veineux. Ils admettent que ces petites quantités d'ammoniaque sont libérées après la sortie des vaisseaux.

Il existe, en effet, dans le sang un corps ammoniogène capable de donner de l'ammoniaque. C'est un corps azoté, non colloïdal. La réaction est rapide chez l'homme et chez le lapin, atteignant chez cet animal 0 mgr. 07 par minute à 20° ; elle est lente chez le chien, le cheval et le bœuf.

Parnas qui a poursuivi sur la question, avec divers collaborateurs, des recherches fort intéressantes (1), admet que le sang humain renferme de 0 mgr. 11 à 0,32 d'azote ammoniacal soit en moyenne 0,25 par litre.

Étudiant la question sur le lapin, il trouve que le sang de la veine mésaraïque provenant du cæcum, contient de 20 à 40 fois plus d'ammoniaque

(1) Parnas, Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant? *Bull. de la Société de Chimie biologique*. Janvier 1927, IX, 76-90.

que le sang artériel. L'ammoniaque se produirait dans le gros intestin et, à un degré moindre, dans le rein, le pancréas, l'utérus gravide. Le foie arrête l'ammoniaque ainsi formée et la transforme en urée. Le sang des veines sus-hépatiques ne contient pas plus d'ammoniaque que le sang artériel.

La formation d'ammoniaque relève d'un processus anaérobie, qui s'exagère dans l'asphyxie, l'agonie, l'intoxication par l'oxyde de carbone. La proportion peut être de 10 à 20 fois supérieure à la proportion normale.

Tous ces faits conduisent à reprendre complètement l'étude de l'ammoniémie, mais ils confirment, dans leur ensemble, les conclusions antérieures sur la fonction uropoiétique du foie. Il est donc important de rappeler les travaux anciens qui ont servi à établir cette conception, ne fût-ce que pour montrer dans quelle voie devraient s'engager les recherches modernes.

Pour mettre en évidence l'action uropoiétique du foie, Schrœder fait passer du sang chargé de carbonate d'ammonium à travers divers organes, extirpés du corps; il ne se produit de l'urée que si l'injection est poussée dans les vaisseaux du foie; mêmes résultats avec le formiate et le lactate d'ammonium. Au contraire, le chlorure d'ammonium ne subit aucune modification, quel que soit l'organe qu'il traverse. Dans d'autres expériences, Schrœder injecte du carbonate d'ammonium dans les veines d'un chien, après avoir extirpé les reins; au bout de 27 heures, le sang, qui renfermait primitivement 0,5 p. 1.000 d'urée, en contient 2 p. 1.000; il recommence l'expérience après ligature des vaisseaux du foie et, dans ces conditions, la teneur en urée ne se modifie pas.

D'autres expérimentateurs ont opéré différemment; ils ont cherché ce qui survient quand on trouble ou qu'on supprime la fonction hépatique. En pratiquant sur des chiens la fistule porto-cave, on constate que la proportion d'ammoniaque éliminée par l'urine s'élève et que le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote uréique augmente.

Quand on a extirpé la moitié ou les trois quarts du foie, la régénération se fait en 36 jours environ. A la suite de l'opération, Meister vit diminuer le rapport de l'azote de l'urée à l'azote total; les matières extractives devinrent plus abondantes et le rapport de leur azote à l'azote total augmenta parallèlement. Ainsi l'extirpation partielle du foie est suivie d'une transformation incomplète de l'azote excrémentitiel et l'urée diminue d'autant plus, que la résection de la glande est plus étendue.

Pawlow et Nencki extirpent totalement le foie sur le chien, après avoir pratiqué une anastomose porto-cave. La survie ne dépasse pas quelques heures, mais elle est suffisante pour qu'on puisse constater une diminution de l'urée dans le sang et une augmentation de l'ammoniaque. Dans les expériences de Perroncito la quantité d'urée est tombée à 0,028 et même 0,017 p. 1.000. Utilisant une méthode nouvelle d'hépatectotomie, Bollmann, Mann et Magath concluent que le foie est le foyer principal sinon exclusif de la formation de l'urée. L'urée diminue également dans l'urine, mais elle ne disparaît pas complètement, ce qui tend à prouver qu'il s'en forme dans d'autres

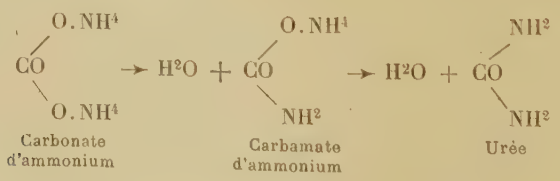
parties de l'organisme. La proportion d'ammoniaque peut atteindre 50 p. 100 d'après Mann et Magath.

Que de l'urée puisse se former en dehors du foie, c'est un résultat accepté par tous les physiologistes. Après exclusion de la glande hépatique et même des autres viscères abdominaux, l'injection d'alanine ou de glycocolle augmente la teneur du sang en urée. Les expériences de Matthews sur des chiens porteurs d'une fistule porto-cave déposent dans le même sens : la combinaison d'amino-acides connue sous le nom d'éreptone fournit de l'urée, alors même qu'à la suite de l'opération le foie est dégénéré.

Le rôle du foie dans la formation de l'urée a encore été mis en évidence par des recherches faites sur des grenouilles. Nous avons déjà rappelé (p. 31) que chez les Batraciens d'importantes anastomoses relient les vaisseaux rénaux et la veine porte hépatique et, en assurant un débouché au sang après ligature des vaisseaux du foie, permettent une survie assez longue. Nebelthau recueille, pendant 9 semaines, l'urine de 600 grenouilles appartenant à l'espèce *Rana esculenta ;* il obtient dix litres et demi d'un liquide riche en urée; puis il extirpe le foie à 431 grenouilles; les animaux survivent de 3 à 7 jours : pendant ce temps, ils sécrètent 2,691 cmc. d'une urine qui ne contient pas d'urée; le résidu sec, au lieu de 0,106, est de 0,140 et l'ammoniaque monte de 0,0054 à 0,0122 p. 100. Avec 261 grenouilles de Hongrie, privées de foie. Nebelthau obtient 7,800 cmc. d'urine; le résidu sec est de 0.2809 p. 100 et renferme 0,0154 d'ammoniaque. Dans cette deuxième expérience, l'urine contenait une substance qui donna 0 gr.1279 d'un sel de zinc cristallisé, lévogyre, se colorant en jaune par le perchlorure de fer; l'auteur pense que c'est de l'acide lactique; mais il se montre plus réservé que ne l'avait été Marcuse, qui, dans les mêmes conditions, avait trouvé dans l'urine une substance qu'il caractérisa seulement par la réaction d'Uffelmann (coloration jaune avec le perchlorure de fer).

Toutes les expériences que nous avons rapportées sont concordantes. Elles démontrent que le foie forme de l'urée aux dépens de l'ammoniaque ou plutôt des sels ammoniacaux, car l'ammoniaque ne reste pas libre. Elle s'unit aux divers acides de l'organisme, en tête desquels il faut placer l'acide carbonique.

La théorie établit que le carbonate d'ammonium peut se transformer en urée par deux déshydratations successives en donnant comme corps intermédiaire du carbamate d'ammonium.



Le carbamate d'ammonium est un corps extrêmement important qu'on

peut déceler, chez l'homme comme chez les animaux, dans le sang et dans l'urine. Après établissement d'une fistule d'Eck, le carbamate d'ammonium augmente et semble être la cause des troubles morbides qui surviennent. Ceux-ci dépendent et de la base et de l'acide. En donnant du carbamate de sodium à des chiens ainsi opérés, on provoque le développement d'accidents nerveux graves. De même que l'ammoniaque, l'acide carbamique se transforme en urée, comme on le démontre en faisant ingérer soit à l'homme soit au chien du carbamate d'éthyle (uréthane). Ainsi le foie joue un rôle important dans la formation de l'urée. Sans doute, ce rôle ne lui appartient pas exclusivement, l'urée pouvant prendre naissance dans d'autres parties de l'organisme; mais, le foie possède seul, à un degré facilement appréciable, la propriété de transformer en urée les sels ammoniacaux, au moins les sels à acides faibles (carbonique, carbamique ou organiques), car il n'agit pas sur les sels à acides forts (sulfurique, chlorhydrique). Grâce à ce pouvoir, le foie protège l'organisme, puisque les sels ammoniacaux sont 40 fois plus toxiques que l'urée (pour une même quantité d'azote); il prépare la sécrétion urinaire, puisque les expériences de Richet et de Bouchard ont établi que l'urée est un diurétique physiologique. Voilà donc un remarquable exemple des synergies fonctionnelles qui existent entre le foie et les reins.

On peut se demander si certains diurétiques n'agissent pas indirectement en stimulant l'uropoièse hépatique. C'est ce que tendent à faire admettre les recherches de Zanda. Reprenant l'expérience de Richet sur l'augmentation de l'urée dans le foie lavé, Zanda constate que la diurétine et la caféine font monter dans des proportions notables la formation de ce corps. L'expérience n'est pas à l'abri de toute critique, mais elle soulève un problème thérapeutique d'une haute importance et mérite qu'on en poursuive l'étude.

Les sels ammoniacaux et les carbamates constituent-ils un stade intermédiaire nécessaire entre les acides aminés et l'urée ? On peut même se demander si l'ammoniaque n'est pas capable de former de l'urée par simple oxydation au contact de certains hydrates de carbone.

La question fut posée par Béchamp qui admit la production de l'urée par oxydation. Cette théorie, généralement rejetée, a été reprise par Hofmeister, qui obtint de l'urée en faisant agir du permanganate de potassium sur du blanc d'œuf, de la gélatine et des acides aminés. Il admit que l'urée se forme par oxydation du groupe $= C - NH^2$ de l'acide aminé et fixation d'un deuxième groupement NH^2.

Les expériences de Fosse sont encore plus curieuses. Elles établissent qu'en oxydant par le permanganate de potassium un mélange de sulfate d'ammonium et d'un hydrate de carbone (glycose, lévulose, saccharose, dextrine, amidon, insuline), d'aldéhyde formique ou de glycérine, on obtient de l'urée. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils établissent une nouvelle relation entre la glycogénie et les diverses fonctions du foie. Or le rôle du glycogène semble réel. Abderhalden a montré que l'ingestion d'acides aminés chez le chien à jeun, est suivie d'amino-acidurie. Si on fait ingérer en même temps des hydrates de carbone, l'excrétion des amino-acides diminue.

Applications cliniques. — De nombreuses observations cliniques démontrent la fréquence des albuminuries et surtout des albumosuries au cours des affections hépatiques.

L'albumosurie se produit dans les conditions les plus diverses; elle peut même s'observer chez des gens en apparence bien portants, surtout dans les périodes post-prandiales. On en admet généralement quatre variétés désignées sous les noms caractéristiques d'hématogène, entérogène, hépatogène et néphrogène. Mais il semble que dans la plupart des cas, sinon dans tous, le passage des albumoses dans l'urine soit lié à un trouble hépatique.

Pour compléter l'étude de l'albumosurie, on a fait des recherches comparatives sur l'albumosémie. La question devient plus complexe, car on discute encore sur ce qui se passe à l'état normal.

Abderhalden affirme que le sang normal ne contient pas d'albumose. Erik Wolff y trouve 0,31 à 0,40 p. 1.000. D'après Achard et Feuillé la proportion est de 0,05; elle serait, d'après Hiller et van Slyke, de 0,18 à 0,23. En désalbuminant le sang au moyen du réactif de Tanret, Piéchaud et Aubertin (1) ne trouvent pas d'albumose dans le sang des gens bien portants : ils en décèlent dans les cas d'affections hépatiques. Cette conclusion n'est pas acceptée par Chevallier (2) qui, opérant par les mêmes méthodes, conclut que l'hyperalbumosémie est liée le plus souvent à une destruction des leucocytes. Il est d'accord avec Piéchaud et Aubertin pour admettre qu'il n'y a pas de rapport constant entre l'hyperalbumosémie et l'albumosurie. Celle-ci serait sous la dépendance d'un trouble rénal.

Il semble plus simple et plus pratique d'étudier les modifications de l'excrétion uréique. Pour faire une appréciation exacte, il faut tenir compte de l'alimentation ou, ce qui est préférable, il faut établir le rapport de l'azote uréique à l'azote total. Le trouble de la fonction uropoiétique a pour conséquence de laisser une grande quantité de déchets azotés quitter l'organisme sous une forme moins parfaite que l'urée. A l'état normal le rapport $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}}$ est de 82 à 86 pouvant s'élever parfois à 90 p. 100. Le rapport est nettement influencé par la quantité et la qualité des aliments ingérés. Il s'abaisse d'autant plus que l'individu se nourrit davantage, sans toutefois tomber au-dessous de 80; il augmente après ingestion d'une grande quantité d'eau. D'après Desgrez et Ayrignac, il est plus bas avec le régime végétal qu'avec le régime lacté ou carné.

Les affections du foie amènent une diminution notable. Dans les cirrhoses le rapport tombe à 77 ou 75 et quelquefois à 70, quand la cellule est profondément touchée; dans l'ictère grave par exemple, il varie de 71 à 52 et peut même, dans l'intoxication phosphorée, s'abaisser à 44.

Chez le nourrisson le rapport $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}} = 0{,}90$ et 0,91. Dans les gastro-

(1) Piéchaud et Aubertin, Albumosémie et albumosurie. *Annales de médecine*, mai 1924, p. 587.

(2) Chevallier, Les albumoses du sang. *Revue de Médecine*, 1926, p. 131.

entérites aiguës qui doivent guérir, il est peu modifié, tandis qu'il tombe à 0,80 ou même à 0,75 et 0,70 dans les cas graves ou dans les formes traînantes, s'accompagnant de troubles hépatiques.

Les modifications du métabolisme azoté entraînent la production exagérée d'ammoniaque, comme l'ont reconnu Hallervoden et Stadelmann, et une élimination souvent considérable par l'urine. A l'état normal, le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total est de 2 à 5 p. 100. Dans les cirrhoses, il s'élève à 7 et 10 p. 100, pouvant atteindre dans l'ictère grave, 5 à 18 p. 100 et même, 32 (Munzer) et 70 p. 100 (Weintrand).

Partant de ces résultats, on a voulu attribuer à un trouble hépatique secondaire, l'ammoniémie des néphrites.

Chez les brightiques, comme chez les cirrhotiques, le coefficient $\frac{\text{N. urée}}{\text{N. total}}$ s'abaisse (Morel et Mouriquand); il varie de 0,22 à 0,5. L'azote résiduel augmente proportionnellement à l'insuffisance hépatique; en opérant sur le sérum sanguin, Brodin trouve que de 0,1 p. 1.000 chiffre normal, l'azote résiduel monte à 0,2 et 0,25 chez les malades atteints d'ictère catarrhal, de cirrhose, de cancer hépatique.

Ces résultats sont intéressants, mais leur interprétation est délicate.

Rien ne prouve que, dans les affections hépatiques ou rénales, l'ammoniémie dépende d'une insuffisance du foie, qui serait incapable de transformer l'ammoniaque en urée. Au cours des processus morbides qui atteignent le foie et le rein, un excès d'acides se produit dans l'organisme. Ainsi se constitue l'état bien connu sous le nom d'acidose. L'ammoniaque sert à neutraliser les acides; loin de constituer un corps dangereux, elle joue un rôle utile; combinée aux acides, elle empêche un changement trop considérable des réactions humorales. Pendant la traversée du rein une dissociation se produit. Une certaine quantité de sels ammoniacaux est décomposée; les acides mis en liberté passent dans l'urine et l'ammoniaque reste dans l'organisme pour neutraliser le nouvel excès d'acides. Si on donne au sujet du bicarbonate de soude, on voit baisser le taux de l'ammoniaque; on n'a pas amélioré le fonctionnement du foie, mais on a fourni une base qui a neutralisé les acides. Réciproquement si on fait ingérer de l'ammoniaque, on observe souvent que ce corps se transforme en urée comme à l'état normal (Ingelrans et Dehon), ce qui démontre que le foie conservait son action uropoiétique et que l'excès d'ammoniaque était bien dû à l'acidose.

On a pu soutenir que, dans certains cas, l'ammoniaque se trouve en excès et qu'en face de l'acidose, il faut décrire une alcalose. Chez les chiens porteurs d'une fistule d'Eck, les accidents devraient être attribués non pas aux sels ammoniacaux, mais à l'alcalose, car les urines sont fortement alcalines et restent alcalines, même après un régime exclusivement carné (Fischer).

Le rôle considérable que joue le foie dans la transformation des acides aminés a conduit à rechercher la valeur sémiologique de l'amino-acidurie. Depuis longtemps on savait que les affections hépatiques font monter l'excrétion de la leucine et de la tyrosine par l'urine. On se contentait d'apprécier

l'excès de ces deux substances par l'examen microscopique. Actuellement, on utilise la méthode de Sörensen, modifiée par Rouchèse.

L'élimination des acides aminés par l'urine oscille normalement entre 0,1 et 0,3 par 24 heures. Dans les cas de cirrhose hépatique, de cancer du foie, d'ictère catarrhal ou d'ictère grave, elle s'élève à 0,5 et 0,9. Le rapport de l'azote des acides aminés à l'azote total varie suivant les régimes. D'après Bith il est de 0,8 dans le régime végétal, de 1,3 p. 100 dans le régime lacté et s'élève à 3 et 5 p. 100 sous l'influence du régime carné. Dans la cirrhose, malgré le régime lacté auquel les malades sont soumis, le rapport oscille entre 2,5 et 5 p. 100 et, dans les affections destructives du foie, il peut atteindre 8 et même 12 p. 100.

Pour mieux mettre en évidence l'état fonctionnel du foie, Glässner a proposé de faire ingérer au malade des acides aminés. Il faisait prendre 5 gr. de glycocolle. Frey conseille 10 à 20 gr. d'un mélange de glycocolle, alanine et acide aspartique. Il est plus simple d'avoir recours, suivant le procédé de Marcel Labbé et Bith, à la peptone, dont on fait prendre 20 gr.

Chez les sujets normaux le rapport ne change pas. Au cours de l'ictère catarrhal, l'épreuve est généralement négative. Dans la cirrhose de Laënnec, le résultat varie suivant la période. Dans la cirrhose tuberculeuse, la proportion de l'azote aminé est le plus souvent augmentée. Au cours du cancer hépatique, les résultats ont été variables : positifs dans un cas de Labbé et Bith et dans deux cas de Masuda, négatifs dans les cas de Glässner.

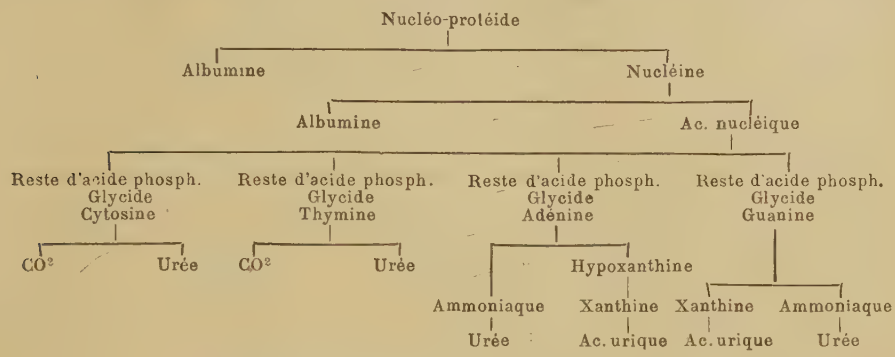
On peut aussi doser les acides aminés dans le sérum. Chez l'homme normal, l'azote titrable au formol est, d'après Morel et Mouriquand, inappréciable, si l'on opère après désalbumination. Mais si l'on fait le dosage sans se débarrasser de l'albumine, on trouve de 0,1 à 0,4 et le rapport avec l'azote total est compris entre 0,05 et 4 p. 100. Une augmentation de l'azote titrable au formol et un abaissement du coefficient azotémique traduisent une insuffisance hépatique. Une élévation rapide de l'azote aminé comporte un mauvais pronostic et acquiert ainsi une certaine importance.

Brodin a dosé l'azote résiduel du sérum et a constaté que chez les sujets normaux, la quantité est toujours inférieure à 0 gr. 1 par litre. Elle s'élève dans les affections hépatiques et atteint 0,12 à 0,25 dans les cirrhoses cardiaques; 0,12 à 0,16 dans les cirrhoses atrophiques; 0,12 à 0,20 dans les ictères catarrhaux, les angiocholites, le cancer du foie. Au contraire, dans la colique hépatique, sans infection, les chiffres restent normaux.

ACTION DU FOIE SUR LES NUCLÉO-PROTÉIDES

L'acide urique est l'aboutissant principal des transformations que les nucléo-protéides subissent dans l'organisme. Sous l'influence des ferments digestifs et des ferments répandus dans les organes, les nucléo-protéides des noyaux cellulaires sont décomposées et donnent de l'acide nucléique. Celui-ci est formé par l'association de quatre groupes phosphorés, dont chacun comprend un reste d'acide phosphorique uni à un noyau sucré (hexose ou

pentose) et à une base pyrimidique ou xanthique. Chacun de ces groupements étant désigné sous le nom de nucléoside, l'acide nucléique doit être considéré comme une tétranucléoside. On peut résumer en un tableau ces transformations successives :



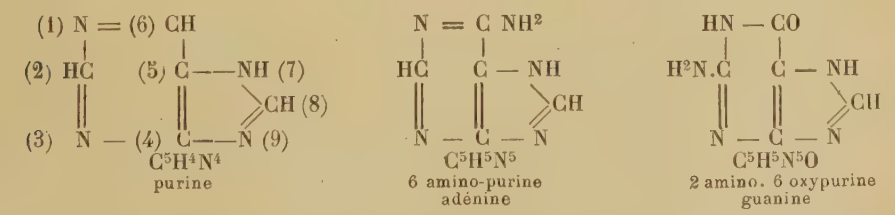
Les ferments qui décomposent l'acide nucléique (nucléinases) et les nucléosides (nucléosidases) sont assez abondamment répandus dans l'organisme et, si le foie intervient, il n'exerce aucune action spéciale.

Des substances provenant des nucléosides, les dérivés pyrimidiques sont peu importants. Ils sont au nombre de deux, la cytosine et la thymine; ce sont des corps instables qui se détruisent rapidement, abandonnant de l'acide carbonique et de l'urée.

Les bases xanthiques sont plus intéressantes : elles subissent des transformations qui les amènent à l'état d'acide urique.

Le foie n'a pas le monopole de ces modifications chimiques; mais, comme il joue un rôle important dans l'élaboration et la transformation de l'acide urique, il est utile d'exposer avec quelques détails l'état de la question.

Les deux bases xanthiques qui proviennent de l'acide nucléique sont, avons-nous dit, l'adénine et la guanine. Elles rentrent dans le groupe des bases puriques. Ce sont la première de la 6-aminopurine et la seconde de la 2-amino-6-oxypurine.



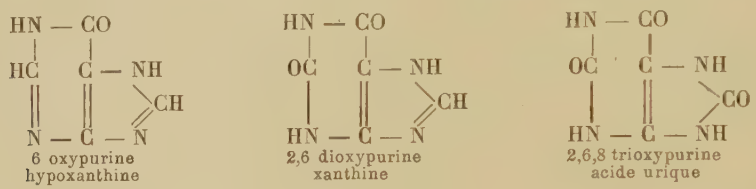
L'adénine et la guanine se transforment facilement en hypoxanthine et xanthine, en abandonnant de l'ammoniaque, comme le montrent les formules suivantes :

$$\underset{\text{Adénine}}{C^5H^5N^5} + H^2O = \underset{\text{Hypoxanthine}}{C^5H^4N^4O} + NH^3$$

$$\underset{\text{Guanine}}{C^5H^5N^5O} + H^2O = \underset{\text{Xanthine}}{C^5H^4N^4O^2} + NH^3$$

Les deux ferments désaminants, adénase et guanase, sont aboudamment répandus dans l'organisme et le foie ne semble pas intervenir d'une façon spéciale.

L'hypoxanthine et la xanthine qui peuvent être considérées : la première comme de la 6-oxypurine et la seconde comme de la 2,6-dioxypurine, donnent par une simple oxydation de l'acide urique $C^5H^4N^4O^3$ ou 2, 6, 8, trioxypurine.



Ces transformations sont sous la dépendance de deux ferments : l'hypoxantho-oxydase et la xantho-oxydase qui se trouvent dans le foie, la rate, les reins et, accessoirement, dans le poumon et les muscles. C'est le foie qui intervient le plus activement.

La constitution chimique de l'acide urique permet de considérer cette substance comme une diuréide, formée par l'accolement de deux restes d'urée $O=C\begin{matrix}NH-\\NH-\end{matrix}$ à une chaîne carbonée en C^3.

On peut, en effet, réaliser la synthèse de l'acide urique en condensant deux molécules d'urée. C'est ce qu'a démontré Horbaczewsky en chauffant de l'urée avec de la trichorolactamide :

$$\underset{\text{Trichlorolactamide}}{C^3Cl^3.NH^2.(OH)^2} + \underset{\text{Urée}}{2CO.N^2H^4} = \underset{\text{Acide urique}}{C^5H^4N^4O^3} + NH^4Cl + 2HCl + H^2O$$

Cette expérience semble reproduire ce qui se passe chez les Reptiles et les Oiseaux, la majeure partie de leurs déchets azotés étant excrétée à l'état d'acide urique. Ce corps représente chez l'oiseau 60 à 70 p. 100 de l'azote total, alors que la proportion de l'urée ne dépasse pas 2 à 4 p. 100.

Il est relativement facile d'extirper le foie chez les Oiseaux. Le système veineux de Jacobson, en établissant une large anastomose entre la veine porte et la veine cave, empêche une congestion trop intense de l'intestin et permet une survie de 10 ou 12 heures. En opérant sur des oies, Minkowski a constaté qu'après l'extirpation du foie, l'urine devient claire et acide; l'acide urique diminue au point de ne plus représenter que 6 et même 3 p. 100 de l'azote total; l'ammoniaque augmente et de 9 p. 100 la proportion s'élève à 50 ou 60 p. 100. En même temps l'urine contient de l'acide lactique et Minkowski fait remarquer que ce corps se trouve dans une proportion équivalente à l'ammoniaque excrétée. Le résultat est fort intéressant, car l'acide lactique et l'ammoniaque peuvent provenir tous deux de la désassimilation des albumines et, en se combinant, sont capables de former de l'acide urique :

$$2\,CO\begin{cases}O.NH^4\\NH^2\end{cases} + C^3H^6O^3 + 3\,O = C^5H^4N^4O^3 + 7\,H^2O.$$

Carbamate d'ammonium — Acide lactique — Acide urique

D'ailleurs Kowalewski et Salaskin ont vu le lactate d'ammonium se transformer en urate, quand ils l'ont fait circuler à travers le foie d'un oiseau.

Le foie possède également la propriété de transformer l'urée en acide urique. Il agit de même sur le glycocolle, la leucine, l'acide aspartique. Injectée sous la peau d'un oiseau, l'urée s'élimine à l'état d'acide urique, tandis qu'elle sort par l'urine sans modification si le foie a été extirpé. La synthèse accomplie par le foie est semblable à celle que nous avons adoptée pour le carbamate d'ammonium :

$$2\,CO\begin{cases}NH^2\\NH^2\end{cases} + C^3H^6O^3 + 3\,O = C^5H^4N^4O^3 + 5\,H^2O.$$

Urée — Ac. lactique — Ac. urique

De même qu'une certaine quantité d'urée se forme chez le Mammifère en dehors du foie, une petite portion de l'acide urique prend naissance, chez l'Oiseau, sans l'intervention de la glande hépatique. Chez une oie privée de foie, V. Mach a vu l'injection sous-cutanée d'hypoxanthine accroître l'excrétion de l'acide urique.

Le foie des Mammifères exerce une action d'arrêt sur l'acide urique, que, pendant la période digestive, surtout après l'ingestion d'aliments riches en nucléine, le sang de la veine porte contient en excès. Chauffard, Brodin et Grigaut, analysant comparativement le sang qui entre dans le foie et le sang qui en sort, ont trouvé que le déficit peut atteindre 33 p. 100.

Les recherches très précises de Garot (1) donnent les résultats suivants :

Chiens	V. porte	V. s.-hépat.	Quantité retenue	Coefficient d'arrêt
I. A jeun depuis 24 heures.	0,0907	0,0866	0,0041	4,5 p. 100
II. En digestion d'un repas apurinique.	0,1149	0,0845	0,0304	26,5 —
III. En digestion d'un repas carné (purinogène) .	0,149	0,0962	0,0528	35,3 —

Ainsi l'uricopexie, peu marquée chez l'animal à jeun, est très intense pendant la période digestive, surtout après un repas riche en purines. D'autres dosages ont démontré que chez les animaux très jeunes, l'action d'arrêt est assez faible et parfois complètement nulle.

Chez les Mammifères comme chez les Oiseaux, le foie est capable de for-

(1) L. Garot, L'uricémie dans ses rapports avec le métabolisme nucléoprotéique. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, 1926, XXIV, 556-571.

mer de l'acide urique. Les analyses de Cloetta, Stokvis, Meissner démontrent qu'il contient bien plus d'acide urique que le sang; les poumons et les muscles, d'après Meissner, n'en renferment que des traces. Mais tandis que la production de l'acide urique l'emporte chez les Oiseaux, c'est la destruction de ce corps qui prédomine chez la plupart des Mammifères. Dès 1860, Stokvis a montré que 20 à 30 grammes de foie de chien, réduit en pulpe, font disparaître 0,3 à 0,6 de ce corps en l'espace de 18 heures. Le fait a été vérifié par Chassevant et Richet, Spitzer, Wiener, Battelli et Stern; il est aujourd'hui incontestable et il est confirmé par Mann et Magath, qui ont constaté chez les chiens auxquels ils avaient extirpé le foie, une augmentation progressive de l'acide urique éliminée par l'urine.

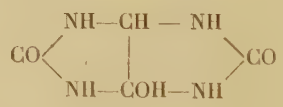
La transformation de l'acide urique est due à un *ferment uricolytique*, appelé encore *uricase*, qui se trouve dans le rein, les muscles et la moelle osseuse, mais est surtout abondant dans le foie. C'est un ferment instable qui est détruit à 50° et qui est facilement annihilé par les ferments protéolytiques. C'est un ferment oxydant qui n'agit qu'en présence de l'oxygène et provoque un dégagement d'anhydride carbonique. Batelli et Stern sacrifient un animal, chien ou lapin : aussitôt après la mort, ils retirent le foie; s'ils ajoutent de 0,15 à 0,25 p. 100 d'urate de soude, ils observent une augmentation des échanges gazeux.

L'acide urique subit donc une oxydation. Quant aux produits de dédoublement auxquels il donne naissance, la discussion est ouverte. Trois hypothèses ont été émises : l'acide urique se transformerait en glycocolle, en allantoïne, en acide oxalique.

En injectant de l'acide urique à un lapin, Hugo Wiener a vu augmenter le glycocolle de l'urine. Forssner et Ignatowski ont constaté que le glycocolle de l'urine est rejeté en quantité plus notable que normalement au cours des maladies qui s'accompagnent d'une production exagérée d'acide urique; goutte, leucémie, affections hépatiques.

C'est surtout de l'allantoïne qui se produit aux dépens de l'acide urique.

L'allantoïne $C^4H^6N^4O^3$ est, comme on sait, une diuréide glyoxylique, qui peut s'écrire :



Si on fait ingérer à des chiens des aliments riches en nucléine, du ris de veau par exemple, on trouvera dans l'urine une forte proportion d'allantoïne; 94 à 97 p. 100 des bases puriques se transforment en cette substance; le reste est rejeté à l'état d'acide urique (2 à 4 p. 100) ou de bases puriques (1 à 2 p. 100). Chez les chiens auxquels on a pratiqué une fistule d'Eck, la proportion de l'allantoïne tombe à 87 et même 74 p. 100, tandis que la proportion de l'acide urique s'élève à 12 et 25; la proportion des bases puriques reste entre 1 et 2,5. Quand chez le chien, le chat, le lapin, le porc ou le bœuf on injecte des urates sous la peau ou dans les veines, on observe également une

augmentation de l'allantoïne. Ce corps se produit en plus grande quantité après une injection dans la veine porte qu'après une injection dans les veines périphériques (Mendel et White). Le résultat est analogue quand on a recours à la circulation artificielle à travers le foie. Réciproquement l'acide urique injecté passe presque totalement dans l'urine, quand on a détruit le foie (Bollmann, Mann, Magath).

La transformation de l'acide urique en allantoïne est, comme nous l'avions déjà fait pressentir, un phénomène d'oxydation, avec élimination d'acide carbonique :

$$\underset{\text{Acide urique}}{C^5H^4N^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{Allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3} + CO^2$$

Si l'allantoïne est rejetée en nature, une partie peut donner de l'urée et de l'acide oxalique :

$$\underset{\text{Allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3} + 2H^2O + O = \underset{\text{Ac. oxalique}}{C^2H^2O^4} + \underset{\text{Urée}}{2CON^2H^4}$$

Cette dernière réaction est intéressante, l'oxalurie accompagnant fréquemment l'uraturie.

De tous ces faits nous pouvons conclure que, chez la plupart des Mammifères, le foie détruit l'acide urique, donnant naissance à de l'allantoïne et, accessoirement, à du glycocolle et à de l'acide oxalique.

L'intervention du ferment uricolytique a été souvent invoquée pour expliquer différents troubles que la pathologie a fait connaître. Au cours des affections du foie, l'urine est souvent surchargée d'urates, et ce résultat peut être mis sur le compte de l'insuffisance hépatique. On a invoqué le même mécanisme pour expliquer le développement de l'uricémie goutteuse. Il était très simple de supposer que chez les goutteux dont le foie est souvent atteint, le ferment uricolytique est insuffisant et ne fait plus subir à l'acide urique ses transformations ultimes. On donnait ainsi de la goutte une explication très simple et très satisfaisante pour l'esprit.

Toutes ces conceptions pathologiques doivent être abandonnées, car le foie de l'homme, pas plus d'ailleurs que ses autres organes, ne contient de ferment uricolytique. Les expériences de Wiechowski, Battelli et Stern. Miller et W. Jones sont concordantes sur ce point. Comme on peut objecter que les recherches poursuivies en dehors de l'organisme ne sont pas à l'abri de toute critique, il était indispensable de déterminer ce que devient l'acide urique dans le corps de l'homme vivant. Si l'on ajoute à une ration alimentaire bien déterminée et exempte de purines, une quantité connue d'acide nucléique pur ou de bases puriques, on constate que la plus grande partie de l'azote ainsi introduit s'élimine à l'état d'urée; l'excrétion de l'acide urique augmente dans des proportions variables, représentant de 7 à 50 et même 57 p. 100 de l'azote en excès; le reste est rejeté à l'état de bases puriques et, pour une part minime, à l'état d'allantoïne. D'autres expériences ont été faites qui démontrent que l'allantoïne ne subit pas de modifications dans l'organisme de l'homme. Ainsi, les nucléines et les bases puriques aboutis-

sent chez l'homme à la production d'acide urique et d'urée. Les deux corps semblent se former parallèlement. Il n'est guère probable que l'acide urique constitue un état intermédiaire entre les bases puriques et l'urée. Wiechowski en injectant l'acide urique sous la peau, Umber, Reszlauff en l'injectant dans les veines à l'état de sel de pipérazine, ont retrouvé dans l'urine 82 à 94 p. 100 de la quantité introduite. Levinthal a constaté, de son côté, en opérant avec la xanthine, que 81,5 p. 100 de l'azote contenu dans ce corps passent dans l'urine à l'état d'acide urique.

En poursuivant l'étude des transformations de l'acide urique chez les divers animaux, on est arrivé à reconnaître que la plupart des Mammifères sont des *uricolytiques*. Quelques-uns n'attaquent pas l'acide urique et méritent le nom d'*uricostatiques :* ce sont l'homme, les singes anthropoïdes et une race de chiens, la race dalmatienne. Certains autres Vertébrés, les Téléostéens et les Sauropidiens sont également uricostatiques. Il en est de même des Invertébrés. En poursuivant l'étude comparée de l'uricolyse, Przylecki (1) a trouvé un rapport remarquable entre le pouvoir uricolytique et la teneur du sang en acide úrique. Ainsi chez les Poissons sélaciens qui sont uricolytiques, on trouve dans 100 gr. de sang, 0 mgr. 0029 d'acide urique. Chez les Téléostéens qui sont uricostatiques la proportion atteint 10,75. Mêmes différences chez les Mammifères : la moyenne est de 0,02 à 0,2 chez le chien et 2 à 7 chez l'homme. On peut rendre l'opposition plus marquée en injectant de l'acide urique. Si on introduit 50 mgr. par kilo chez les Sélaciens, l'élimination se fera en un court espace de temps, 6 à 14 heures : chez un Téléostéen elle exigera de 3 à 5 jours. Si l'on injecte dans les veines d'un chien de 2 kgr., 150 mgr. d'acide urique, la teneur du sang montera aussitôt de 0,008 à 67. Au bout de 3 heures elle sera tombée à 0,07. Chez un homme de 71 kgr. 8 l'injection de 1 gr. 5 a fait monter la proportion d'acide urique du sang de 4,7 à 20 mgr. 3. Au bout de 12 heures on trouvait encore 11 mgr. 8; il y en avait 7,5 après 24 heures, 5,3 après 72 heures et 4,9 après 96 heures.

Ces résultats fort intéressants montrent que chez le chien, animal uricolytique, l'excès d'acide urique disparaît facilement et rapidement, en moins de 24 heures, tandis que chez l'homme, qui est uricostatique, l'acide urique éliminé en nature sans subir de transformation, n'a disparu qu'en 4 ou 5 jours. Ainsi dans une expérience de Folin, un homme de 69 kilos reçoit 1 gr. 5 d'acide urique ; il excrète le surplus de la façon suivante : 517 mgr. le premier jour, 145 le second et, les trois jours suivants, 71 puis 45 et enfin 21.

Cependant l'urine de l'homme contient de l'allantoïne, mais en faible proportion, quelques milligrammes en 24 heures. Ce corps ne semble pas avoir une source endogène. Il est dû à la résorption d'une certaine quantité d'allantoïne que produisent les bactéries de l'intestin aux dépens de l'acide urique. Chez les Mammifères uricolytiques la proportion est de 0,1 à 1 gr.

(1) J. Przylecki, La dégradation de l'acide urique chez l'homme est-elle un fait incontestable ? *Bull. de la Soc. de Chimie biologique*, août 1926, p. 804-812.

Nous pouvons conclure que l'acide urique est, chez l'homme, le terme ultime des transformations que subissent les nucléines. Il est donc impossible d'attribuer l'uricémie pathologique et spécialement l'uricémie des goutteux à une insuffisance de destruction dans le foie. Il faut la rattacher soit à une production exagérée, ce qui est peu vraisemblable, car l'excès serait facilement éliminé par le rein ; soit à une insuffisance de cette glande, hypothèse qui peut s'appuyer sur les expériences d'Ebstein produisant la goutte chez les Oiseaux par la ligature des uretères ou par une lésion des reins au moyen de sels de plomb, expériences d'autant plus intéressantes qu'elles font immédiatement penser au développement de la goutte chez les vieux saturnins; mais rien ne démontre que chez les goutteux la perméabilité rénale à l'acide urique soit diminuée. D'après Chauffard, Brodin et Grigaut, la goutte serait due à la formation d'acides uriques composés dont les molécules volumineuses seraient peu diffusibles. On revient ainsi à incriminer un trouble hépatique, la glande devenant incapable de faire subir aux composés de l'acide nucléique les transformations normales.

Un autre facteur a été mis en évidence par Brugsch et Rother (1) : c'est l'élimination de l'acide urique par la bile. En opérant sur la bile de l'homme par un procédé d'ailleurs imparfait, Brugsch et Rother ont trouvé de 10 à 25 mgr. d'acide urique par litre, c'est-à-dire en 24 heures. Harpender y a dosé dans un cas 43 mgr.

Garot a fait des recherches analogues sur le chien, et a trouvé en moyenne de 0 gr.025 à 0 gr.051 par litre de bile. Ainsi le foie, comme le rein, contribue à l'élimination de l'acide urique et ce résultat nouveau comportera peut-être d'intéressantes déductions cliniques.

ACTION DU FOIE SUR LA CRÉATINE

La créatine s'élimine par le rein à l'état de créatinine : c'est le foie qui opère cette transformation. Son parenchyme en contient, d'après Beker, 20 mgr. 85 par 100 gr. de tissu frais, chez le lapin, 29,32 chez le bœuf, 16,71 chez le porc.

La transformation de la créatine en créatinine s'explique par une déshydratation, que les acides accomplissent aisément en dehors de l'organisme :

La méthode des circulations artificielles met en évidence l'action du foie sur la créatine, Mais cette action n'est manifeste que si le parenchyme contient du glycogène. D'accord avec ce résultat on constate que le jeûne fait apparaître dans l'urine de la créatine à côté de la créatinine; l'ingestion d'hydrates de carbone fait disparaître la créatine, tandis que les graisses res-

(1) Brugsch und Rother, Die Rolle der Galle in Harnsaurestoffwechsel. *Klin. Wochenschrift*, 1922, II, 1495 — Die enterotropische Harnsaure, *Ibid.*, 1922, II, 1729.

tent inefficaces. Si l'on injecte sous la peau d'un chien bien nourri 200 mgr. de créatine, on trouve dans l'urine 23 à 28 mgr. de cette substance et 50 à 95 mgr. de créatinine. En répétant la même expérience sur un chien soumis à un jeûne prolongé, l'urine ne contient guère que de la créatine, 143 à 190 mgr. (Pekelharing et van Hoogenhuyze). On comprend ainsi pourquoi la créatine passe dans l'urine au cours des maladies qui troublent la glycogénie hépatique, diabète grave, intoxication phosphorée, affections du foie et spécialement cancer du foie. Il faut remarquer cependant que la fistule d'Eck ne modifie pas sensiblement le métabolisme créatinique (Salaskin et Zaleski, London et Boljarski). L'extirpation du foie reste également sans influence (Mann).

FORMATION ET DESTRUCTION DE L'ACIDE OXALIQUE DANS LE FOIE

Le foie semble jouer un rôle important dans la production et la transformation de l'acide oxalique. Celui-ci dérive facilement du glycose et aussi des albumines. Un excès de viande dans l'alimentation du chien provoque de l'oxalurie. Ce sont surtout les nucléo-albumines qui semblent importantes. L'observation clinique démontrait depuis longtemps qu'il existe un certain parallélisme entre l'excrétion de l'acide urique et celle de l'acide oxalique, ces deux corps augmentant dans les mêmes états pathologiques.

La transformation de l'acide urique en acide oxalique est bien établie par les formules suivantes qui en montrent les nombreux intermédiaires.

$$\underset{\text{Ac. urique}}{C^5H^4N^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{Alloxane}}{C^4H^2N^2O^4} + \underset{\text{Urée}}{CON^2H^4}$$

$$\underset{\text{Alloxane}}{C^4H^2N^2O^4} + O = \underset{\text{Ac. parabamique}}{C^3H^2N^2O^3} + CO^2$$

$$\underset{\text{Ac. parabamique}}{C^3H^2N^2O^3} + H^2O = \underset{\text{Ac. oxalurique}}{C^3H^4N^2O^4}$$

$$\underset{\text{Ac. oxalurique}}{C^3H^3N^2O^4} + H^2O = \underset{\text{Ac. oxalique}}{C^2H^2O^4} + \underset{\text{Urée}}{CON^2H^4}$$

Une autre relation semble exister entre les deux corps. Nous avons vu que l'acide urique donne de l'allantoïne ; cette substance peut aussi se transformer en acide oxalique :

$$\underset{\text{Ac. urique}}{C^5H^4N^4O^3} + H^2O + O = \underset{\text{Allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3} + CO^2$$

$$\underset{\text{Allantoïne}}{C^4H^6N^4O^3} + 2H^2O + O = \underset{\text{Ac. oxalique}}{C^2H^2O^4} + \underset{\text{Urée}}{2CON^2H^4}$$

La production de l'acide oxalique semble être localisée dans le foie et la rate.

C'est ce qu'on peut démontrer par la méthode des circulations artificielles. Le sang du chien renferme 3,6 à 4 mgr. d'acide oxalique p. 1.000. La proportion ne s'accroît pas par une circulation intra-hépatique prolongée

pendant une heure et demie. Si l'on ajoute 1 gr. d'acide parabamique, la teneur en acide oxalique s'élève à 50 et même 147 mgr. Si l'on refait la même expérience avec 1 gr. d'urate de soude, on obtient de 24 à 25 mgr. d'acide oxalique.

Ces chiffres, que nous empruntons à l'important travail de Sarvonat, démontrent que le foie fabrique véritablement de l'acide oxalique, mais en fabrique dans une faible proportion. C'est que, en même temps qu'il lui donne naissance, il le détruit. Sarvonat a montré que cette destruction est très intense. Par la méthode des circulations artificielles il fait passer dans le foie, à plusieurs reprises, 0 gr. 5 d'oxalate neutre de sodium dissous dans un litre et demi de sang; après une heure et demie, il n'en trouve plus que 18 mgr. p. 1.000. Dans une autre expérience, le sang qui renfermait 1 gr. d'oxalate dans un litre et demi, n'en contenait plus que des traces après une heure et demie.

Ainsi le foie exerce une action oxalicolytique extrêmement marquée. Il semble donc que l'acide oxalique ne constitue dans le métabolisme, qu'un stade intermédiaire : il est apparemment aussi vite détruit que formé, au moins dans les conditions physiologiques.

Il serait intéressant de rechercher ce que devient l'action du foie quand cette glande est lésée et de déterminer le rôle qu'elle joue dans le développement de l'oxalurie et de la lithiase oxalique. Mais nous n'avons pas trouvé de recherches poursuivies dans ce sens.

ACTION DU FOIE SUR LES SUBSTANCES AROMATIQUES

La décomposition de certains acides aminés met en liberté des substances aromatiques. Ainsi la tyrosine donne du crésol et du phénol; le tryptophane du scatol et de l'indol. Plusieurs chimistes prétendent que ces transformations peuvent se produire au cours des digestions aseptiques et même par suite de la désassimilation. La conclusion semble exacte pour l'indol. Mais le scatol et le phénol et, pour une grande part, l'indol lui-même, sont engendrés par les putréfactions intestinales. Il est classique d'affirmer que ces diverses substances s'éliminent par l'urine sous forme d'éthers sulfo-conjugués. Mais on n'a pas démontré la réalité de la sulfo-conjugaison du scatol qui semble donner naissance à un chromogène et à des pigments. Le phénol s'élimine par l'urine à l'état de phényl-sulfate de potassium, l'indol à l'état d'indoxyl-sulfate de potassium et, pour une petite part, à l'état d'indoxyl-glycuronate. Cette dernière combinaison n'est pas très solide et peut être facilement rompue par les bactéries de la putréfaction. Dans ces conditions, quand l'indoxyl-glycuronate est éliminé en excès, on peut voir les urines prendre spontanément une teinte bleuâtre.

La glycurono-conjugaison se fait dans le foie. La sulfo-conjugaison est assurée par le foie et le rein. L'acide sulfurique proviendrait, d'après Baumann, du sulfate de potassium de l'organisme. Mais il est plus probable, comme l'a montré Tauber, que le soufre nécessaire est emprunté à un com-

posé organique, c'est-à-dire à la cystine, le seul acide aminé contenant du soufre.

Le rôle du foie et du rein a été mis en évidence en faisant comparativement des circulations artificielles à travers ces organes. Gautier et Hervieux injectent 1 mgr. d'indol sous la peau d'une grenouille et retrouvent dans l'urine un chromogène indoxylique. En répétant la même expérience sur une grenouille privée de foie, ils ne décèlent plus que des traces de chromogène, la plus grande partie de l'indol n'a pas été transformée.

On a fait l'application de ces résultats à la clinique. Gilbert et Weil, Dehon ont proposé de recourir à l'épreuve de l'indoxylurie provoquée pour étudier la fonction indopexique du foie.

IX

ROLE DU FOIE DANS LA COAGULATION DU SANG

La clinique a démontré depuis longtemps que les affections hépatiques provoquent fréquemment des hémorragies. On observe chez les cirrhotiques des épistaxis, des ecchymoses sous-cutanées, des hémorragies gastro-intestinales. Celles-ci ont été quelquefois assez abondantes pour entraîner la mort et sont parfois survenues avant toute autre manifestation, constituant le premier symptôme du processus morbide.

Les recherches expérimentales ont confirmé les enseignements de la clinique et ont permis de préciser le rôle du foie dans la coagulation du sang.

On sait que la coagulation du sang est essentiellement caractérisée par la transformation d'un colloïde dispersé qui se trouve dans le plasma, le fibrinogène, en un colloïde concrété, la fibrine. Cette modification se produit sous l'influence d'un colloïde, la thrombine, souvent considéré comme un ferment.

C'est le foie qui élabore le fibrinogène. Si on extirpe le foie dans la grenouille, le sang devient incoagulable; reçu dans un vase, il reste liquide (Doyon). Cet état du sang est dû à l'absence de fibrinogène. Car le sérum d'une grenouille normale, bien que contenant la thrombine en abondance, ne fait pas coaguler le sang d'une grenouille privée de foie. Une expérience encore plus démonstrative consiste à réinjecter dans les veines d'une grenouille exsangue du sang défibriné; le fibrinogène se reproduit rapidement, en quelques heures. Mais si la grenouille a été privée de son foie, la régénération du fibrinogène ne se fait plus.

De nombreuses expériences réalisées sur des Mammifères conduisent aux mêmes conclusions. Chez les animaux empoisonnés par le phosphore ou le chloroforme, chez ceux auxquels on a détruit plus ou moins complètement le foie en liant l'artère hépatique ou en injectant dans le canal cholédoque de l'eau chargée d'acide acétique, la coagulabilité sanguine diminue et ce

résultat est en rapport avec une diminution du fibrinogène. Schultz, Nichlez et Schæfer provoquent chez des chiens des nécroses hépatiques en injectant du tétrachlorure de carbone par un rameau de la veine porte : la quantité de fibrine tombe de 0,308 à 0,022 pour 100 cmc. de sang.

Les observations cliniques cadrent avec ces résultats expérimentaux. Dans les cirrhoses hépatiques, surtout dans les formes graves, dans l'atrophie jaune aiguë, dans les diverses affections parenchymateuses, la quantité de fibrinogène est inférieure à la normale. Des troubles fonctionnels du foie, même passagers, suffisent à abaisser momentanément le taux du fibrinogène. C'est ce qu'on observe, par exemple, au début de l'intoxication chloroformique. Réciproquement diverses infections augmentent le fibrinogène par suite d'une réaction sur le foie : c'est ainsi qu'on explique l'influence de la pneumonie et des péritonites.

Le rôle du foie dans la production de la thrombine est moins évident. La thrombine est une substance complexe, prenant naissance par l'union de plusieurs corps ou par la réaction de plusieurs corps les uns sur les autres. On n'est même pas d'accord sur la nature de la thrombine, qu'on considère tantôt comme un ferment, tantôt comme un simple complexe colloïdal.

D'après Bordet et Delange, la thrombine se forme, en présence de sels de calcium, par l'interaction de deux substances : l'une, sérozyme ou prosérozyme, se trouve dans le plasma; l'autre, cytozyme, provient des plaquettes dont Lesourd et Pagnez ont, depuis longtemps, démonté l'importance (1).

A ces deux substances fondamentales s'ajoutent des kinases qui sont contenues dans les leucocytes et dans toutes les cellules des organes et des tissus. Le foie intervient au même titre que les autres viscères, exerçant ainsi une action banale sur laquelle il est inutile d'insister. Il joue, au contraire, un rôle très important en fabriquant et sécrétant une antithrombine, capable d'entraver la coagulation.

Dès qu'une cause quelconque tend à augmenter la coagulabilité du sang, le foie rétablit l'équilibre; le plus souvent même, il dépasse le but et, réagissant trop énergiquement, rend le sang incoagulable. C'est ce que démontrent les effets produits par les injections intraveineuses de propeptones (peptones de Witt). Si l'on introduit rapidement en 2 ou 3 minutes, dans les veines d'un chien, 0 gr. 3 de propeptones par kilogramme, le sang devient incoagulable. Mais, si l'on a supprimé l'influence du foie en injectant de l'acide acétique dilué par le canal cholédoque, ou en extirpant la glande, l'effet ne se produit plus (Gley et Pachon). Le sérum d'anguille à la dose de 0 cmc. 02 ou 0,03 par kilogramme, les extraits de muscles d'écrevisse agissent exactement de même et leur influence dépend encore d'une intervention du foie.

Ainsi la propeptone n'est pas une substance anticoagulante. A petite dose elle augmente la coagulabilité du sang, ce qui a conduit Nolf à en proposer l'usage dans les états hémorragipares et dans le traitement de l'hémophilie. Si elle est introduite en excès, elle provoque la sécrétion de l'antithrombine

(1) J. Bordet, Considérations sur les théories de la coagulation du sang. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1920, XXXIV, p. 561-595.

hépatique et, par ce mécanisme indirect, tend à rendre le sang plus fluide. Cette antithrombine est assez active pour empêcher la coagulation du sang normal qu'on ajoute à du sang de chien peptoné.

Contrairement à l'opinion primitivement émise, le foie ne possède pas le monopole de produire l'antithrombine. Le poumon intervient également. La diminution de la coagulabilité sanguine provoquée par une injection de propeptone est plus marquée après qu'avant la traversée pulmonaire; si le sang est devenu complètement incoagulable, le retour de la coagulabilité commence toujours par le sang du cœur droit. Le poumon contribue donc à maintenir le trouble sanguin (1).

Les recherches de Doyon établissent que l'antithrombine hépatique est une substance azotée et phosphorée, probablement une nucléo-protéide, précipitant par l'acide acétique, facilement soluble dans les milieux alcalins. Billard, Doyon l'ont obtenue en faisant agir les vapeurs de chloroforme sur des tranches de foie et en recueillant le liquide qui s'écoule dans ces conditions. On peut l'entraîner en faisant circuler dans le foie une solution légèrement alcaline contenant 1/8 de chloroforme. Doyon a encore préparé l'antithrombine en reprenant un extrait hépatique préalablement chauffé à 120° pendant 45 minutes, en le précipitant par l'acide acétique et en redissolvant une partie du précipité dans de l'eau contenant par litre 5 gr. de chlorure et 4 gr. de carbonate de sodium.

Le foie du lapin ne renferme pas de nucléo-protéide anticoagulante. Aussi l'injection intraveineuse de propeptones ne modifie-t-elle pas ou presque pas le sang de cet animal. Mais si l'on injecte à un lapin le liquide obtenu en faisant circuler une solution de propeptone à travers le foie d'un chien, le sang deviendra incoagulable: l'antithrombine hépatique du chien a modifié le sang du lapin. Son action se fait également sentir en dehors de l'organisme : ajoutée à du sang de chien ou de lapin, elle en empêche la coagulation.

Doyon a encore démontré qu'un grand nombre de substances rendent le sang incoagulable à la condition qu'on leur fasse traverser le foie. C'est ce qu'on obtient en injectant dans une veine intestinale des alcaloïdes comme l'atropine, l'hyoscyamine, la morphine; de la bile ou des sels biliaires. Ajoutons que la bile, par ses sels biliaires, possède également le pouvoir anticoagulant. C'est à cause de sa richesse en bile que le sang embryonnaire est peu coagulable.

Pour mettre en évidence l'influence du foie sur la coagulation du sang, on a injecté des extraits hépatiques dans les veines. De petites doses diminuent la coagulabilité : des doses plus élevées provoquent une thrombose de la veine porte, tandis que le sang de la circulation générale devient plus fluide que normalement; des doses très fortes peuvent entraîner la coagulation massive du système veineux.

(1) H. Roger et L. Binet, Action du poumon sur la coagulation du sang. *Annales de Physiologie et de Physicochimie biologique*, juillet 1926, p. 277.

Ces propriétés ne sont pas spéciales au foie, beaucoup d'autres extraits organiques jouissent d'un pouvoir analogue.

Conradi essayant de dissocier expérimentalement les deux effets opposés de l'extrait hépatique, a constaté que la substance anticoagulante diffuse beaucoup plus facilement que l'autre. On lui a objecté que les substances anticoagulantes sont des produits d'autolyse, ce qui explique leur diffusion. La critique n'a peut-être pas une très grande valeur, puisque l'organisme est constamment le siège de phénomènes autolytiques dont les produits se déversent dans le sang. Au contraire, les substances coagulantes sont des matières constitutives ne passant dans le sang qu'à la faveur des conditions pathologiques.

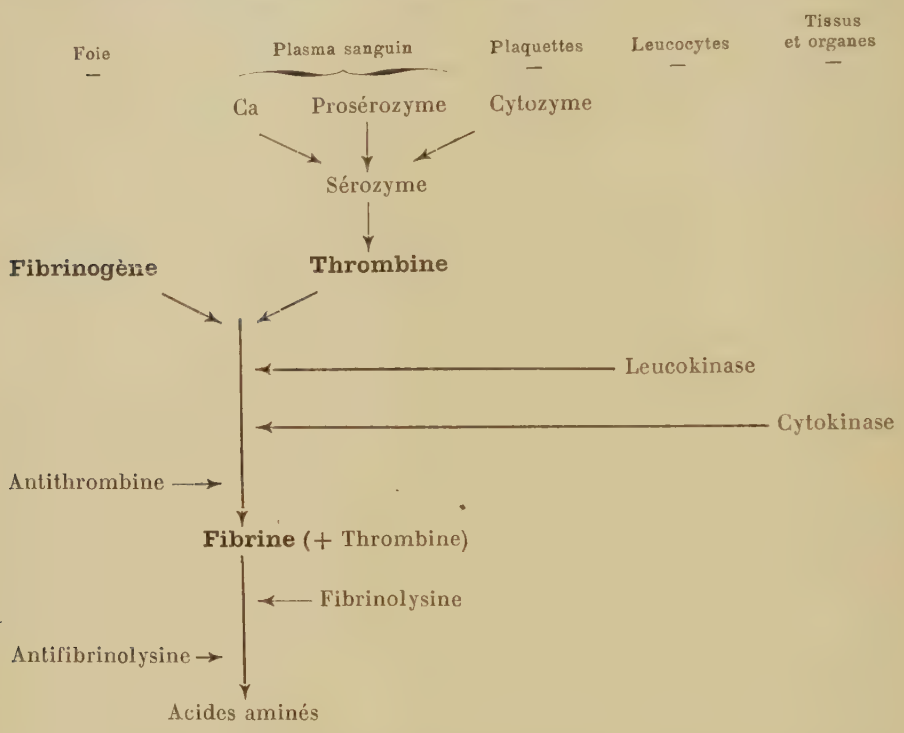
La question mériterait d'être reprise, d'autant plus qu'on peut faire une autre hypothèse qui explique assez bien les faits observés. On peut admettre que les petites doses d'extraits organiques tendant à amener la coagulation du sang, provoquent une sécrétion hépatique antagoniste. Avant de se coaguler, le sang s'épaissit; nous avons constaté, en effet, que l'injection d'une dose d'extrait organique prémortelle augmente dans des proportions considérables la viscosité du sang. Le foie intervient alors en lançant de l'antithrombine. Quand on a injecté dans les veines un extrait organique à très petite dose, le foie rend le sang incoagulable et, dès lors, des doses supérieures à celles qui tuent par coagulation intraveineuse sont parfaitement bien supportées. Ainsi s'explique en partie l'accoutumance rapide de l'organisme, ou tachysynéthie, à l'action toxique des extraits organiques.

Il est fréquent, avons-nous dit, de constater, à la suite des injections intraveineuses d'extraits organiques, la formation de coagulations sanguines en deçà du foie : le sang de la veine porte est coagulé en masse, alors que le sang des autres vaisseaux est resté liquide et a même perdu sa coagulabilité. Ce résultat s'explique facilement : la thrombokinase des tissus, transportée par la veine porte, exerce dans ce vaisseau son action spéciale. Mais une partie arrive au foie et, dès lors, cette glande peut intervenir en jetant de l'antithrombine dans la circulation.

Pour expliquer la coagulation du sang, on invoque l'action de ferments et de kinases. Nolf n'admet que des précipitations colloïdales se produisant quand est rompu l'équilibre des différents corps en présence. Constamment une petite quantité de fibrine se produirait qui revêtirait d'une couche microscopique les leucocytes et les endothéliums vasculaires. Constamment aussi, cette couche de fibrine serait digérée par un ferment et disparaîtrait : ainsi s'explique la résorption du caillot quand une coagulation s'est produite dans un vaisseau, artériel ou veineux. Le foie interviendrait encore pour réglementer ces processus. A côté de l'antithrombine qui entrave la coagulation, il produirait une antifibrinolysine qui retarderait la dissolution de la fibrine.

Pour qu'on puisse se rendre facilement compte des phénomènes si complexes de la coagulation, nous avons schématisé les conceptions actuelles en un tableau, qui met en évidence le rôle du foie. Cet organe produit le fibrinogène, contribue probablement à la formation du prosérozyme; comme

tous les tissus, il émet une kinase et aide ainsi à rétablir l'équilibre quand la coagulabilité sanguine diminue. Si elle tend à augmenter, il intervient en sécrétant un excès d'antithrombine. Enfin, si l'on admet avec Nolf qu'il se fait constamment de la coagulation fibrineuse et de la fibrinolyse, le foie est encore capable par l'antifibrinolysine de régulariser ce dernier processus.



Le syndrome de l'insuffisance hémocrasique. — Sous le nom de « syndrome hémocrasique du foie » P.-E. Weill, Bocage et Isch-Wall ont décrit l'ensemble des troubles attribuables aux modifications que les affections hépatiques apportent à la coagulation du sang. Leur étude permet de vérifier sur l'homme malade et de compléter, en quelques points, les renseignements fournis par l'expérimentation. C'est d'abord l'*irrétractilité du caillot*, ou tout au moins une rétractilité incomplète, ayant pour conséquence une exsudation de sérum, faible ou nulle. Le sérum exsudé est plus jaune que normalement (*hypercholémie*). Le caillot, pour peu qu'il se rétracte, est peu résistant et s'émiette, surtout à sa partie inférieure.

Cet *émiettement du caillot* n'est que le prélude de la *redissolution du caillot :* au bout de 3 ou 4 jours la moitié de la masse solide est liquéfiée; dans quelques cas, la liquéfaction est complète en 48 heures. Ces transformations traduisent l'exagération d'un phénomène normal : tout caillot sanguin est condamné à disparaître par autolyse; mais la digestion ne commence guère avant le 4e jour et reste fort incomplète. Les modifications de la

coagulation dépendent, en partie, de l'insuffisance des *hématoblastes*, dont le nombre tombe de 250.000, chiffre normal, à 150.000 et même 90.000 et 45.000.

Le *retard de la coagulation* du sang, qui explique la persistance de certaines hémorragies chez les individus atteints d'affections hépatiques, est un phénomène de même ordre que les précédents, souvent très marqué, le caillot ne commençant à se former qu'au bout de 45 minutes, une et même plusieurs heures.

On complète l'examen clinique en déterminant le *temps de saignement*. Il suffit, suivant le procédé conseillé par Duke, de faire une petite piqûre au lobule de l'oreille et d'éponger avec un papier buvard, toutes les demi-minutes, la gouttelette de sang qui s'écoule. A l'état normal l'hémorragie dure de trois minutes à trois minutes et demie. Chez les hépatiques, les temps de saignement sont augmentés, mais variables, un effort compensateur se produisant qui, par moments, ramène l'écoulement à la durée normale. L'augmentation du temps de saignement est plus fréquente dans le sexe féminin. Elle constitue un signe précis d'intolérance à certains médicaments, comme les arsénobenzènes, et peut servir à guider le traitement.

X

ACTION DU FOIE SUR LES POISONS

On savait depuis longtemps que le foie est capable d'arrêter et d'emmaganiser diverses substances toxiques. Cette fonction protectrice semble au premier abord ne pouvoir s'exercer que dans certaines conditions spéciales. On conçoit que, pendant toute l'existence d'un être, elle puisse n'avoir jamais l'occasion de se manifester.

Les travaux modernes, en appelant l'attention sur la fréquence des auto-intoxications et en établissant que l'organisme absorbe et fabrique constamment des poisons, ont mis au premier rang le rôle protecteur du foie et ont démontré que cette glande est forcée à tout moment d'intervenir. Ils ont eu aussi pour conséquence de modifier nos conceptions sur les intoxications et d'en faire donner une définition nouvelle, extrêmement large et compréhensive.

On doit admettre aujourd'hui qu'il y a intoxication toutes les fois qu'est modifiée la constitution chimique des liquides où plongent les éléments vivants : sang, lymphe, plasmas interstitiels. Pour que les phénomènes toxiques se manifestent, il faut que le trouble chimique atteigne l'intérieur même de la cellule, c'est-à-dire la partie liquide dans laquelle sont plongées les micelles, les véritables éléments doués de vitalité. Sans rechercher par quel mécanisme se développent les troubles micellaires et sans vouloir dis-

cuter les arguments qui semblent établir que l'intoxication est essentiellement caractérisée par des modifications colloïdales, il nous suffit de rappeler que le jeu régulier de l'organisme exige que la constitution chimique du milieu organique reste invariable ou tout au moins ne subisse pas de trop profondes modifications. Or le foie intervient pour maintenir ou rétablir la constitution chimique de l'organisme (1).

Si l'on envisage la question de ce point de vue élevé, on doit reconnaître qu'il n'est pas irrationnel de décrire une action du foie sur les poisons. Certes l'expression a le défaut d'évoquer une conception téléologique surannée. Le foie n'est pas un organe ayant pour fonction de transformer des substances qui pourraient être nuisibles à l'organisme. Il exercerait ainsi une action élective, singulièrement mystérieuse. En réalité, son rôle se ramène à arrêter et emmagasiner les substances anormales ou même normales qui se trouvent en excès dans le sang de la veine porte et à faire subir à certaines d'entre elles des transformations d'ordre chimique. Il contribue ainsi, comme beaucoup d'autres organes, à maintenir fixe et invariable la constitution chimique du sang, c'est-à-dire, si l'on adopte la définition que nous avons proposée, à éviter l'intoxication. C'est une propriété générale qui est plus marquée dans le foie que dans tout autre organe et qui mérite par conséquent une étude spéciale.

Nous avons déjà décrit divers processus chimiques qui se passent dans le foie et aboutissent à la transformation des substances toxiques en substances inoffensives. Nous avons vu, par exemple, que les savons, les peptones, les sels ammoniacaux sont arrêtés et modifiés. Les sels ammoniacaux donnent de l'urée ; or, pour un même poids d'azote, l'urée est 40 fois moins toxique que le carbonate d'ammonium ; elle exerce une action sur la sécrétion urinaire, qui démontre la collaboration du foie et du rein. C'est, comme l'ont établi Ch. Richet et Bouchard, un véritable diurétique physiologique.

Pour mettre en évidence l'action du foie sur les poisons, on peut employer sept procédés différents :

1° Empoisonner un animal et doser la quantité de poison qui s'est accumulée dans les tissus et les organes ;

2° Étudier l'élimination des poisons par l'urine et les variations qui se produisent quand le foie est lésé ;

3° Déterminer comparativement la dose mortelle d'une substance, suivant qu'on l'introduit par une veine périphérique ou par un rameau de la veine porte ;

4° Étudier comparativement la toxicité d'une substance chez un animal intact et chez un animal dont la veine porte a été liée ou qui a subi une fistule porto-cave ;

(1) Roger, Action du foie sur les poisons. *Thèse de Paris*, 1887. — Colosanti, *Ricerche eseguite nell' Instituto di farmacologie sperimentale e di chimica fisiologica*, Rome, 1896, vol. III : *La funzione protettiva del fegato*. — Petrone, La funzione protettrice del fegato. *La Pediatria*, nos 10-11, Napoli, 1900. — E. L. Opie, Pathologic Physiology of Liver in relation to intoxication and infection. *The Journal of American med. Association*, 10 novembre 1925, p. 1533.

5° Étudier la toxicité d'une substance chez un animal normal et chez un animal dont le foie est lésé ou supprimé ;

6° Rechercher ce que devient la toxicité d'un corps quand on l'a laissé en contact avec les cellules hépatiques ;

7° Rechercher ce que devient la toxicité d'une solution quand on l'a fait passer à travers un foie préparé pour la circulation artificielle.

Ces différentes méthodes se complètent les unes les autres et conduisent à des résultats concordants.

ACTION DU FOIE SUR LES POISONS MINÉRAUX

Il ne faut pas croire que le foie arrête indistinctement toutes les substances que lui amène la veine porte. Il exerce une action élective qui apparaît très nettement quand on étudie les sels minéraux.

Un grand nombre de poisons minéraux s'accumulent dans le foie; quelques-uns s'éliminent par la bile; d'autres traversent librement la glande ; c'est ainsi que le foie est sans action sur le chlorure de potassium, le chlorure et le lactate de sodium. Au contraire il fixe les iodures et les bromures et en élimine une partie par la bile. Il rejette par la même voie le ferrocyanure de potassium et le salicylate de soude. On a mis à profit cet arrêt du salicylate pour explorer le fonctionnement du foie : Roch et Schiff font ingérer à des malades, vers 8 heures du matin, 0 gr. 04 de salicylate de soude ; ils recueillent les urines émises de 8 à 11 heures, puis de 11 à 13 heures. Ils y recherchent le salicylate au moyen du perchlorure de fer. Un foie normal retient la totalité de la dose ingérée : un foie pathologique en laisse passer une partie. Le procédé est simple et suffisamment précis.

L'action du foie s'exerce surtout sur les métaux lourds. Le lactate de fer est trois fois moins toxique quand on l'injecte par un rameau de la veine porte que lorsqu'on l'introduit par une veine périphérique. Dans les mêmes conditions, l'albuminate de cuivre perd la moitié de sa toxicité.

D'autre part, le foie emmagasine et conserve pendant longtemps les sels de mercure, de plomb, d'arsenic. Il élimine par la bile une petite quantité de ces mêmes sels. Les sels de manganèse, d'antimoine, d'argent, de zinc, passent également dans cette sécrétion.

L'accumulation des métaux lourds s'explique en partie par les combinaisons qu'ils contractent avec les nucléines, en partie par leur réduction et leur fixation à l'état métallique dans les cellules de Kupffer. C'est ce que Siccardi et Roncato ont observé sur des chiens soumis à l'intoxication saturnine.

Les substances métalliques qui se déposent dans le foie peuvent y séjourner fort longtemps. Philippeau a trouvé du cuivre dans le foie d'un lapin, un mois après qu'on eut cessé de lui faire ingérer ce métal. White avait déjà observé des faits analogues.

L'élimination du mercure semble encore plus lente. Kussmaul a retrouvé ce métal au bout de 4 et 12 mois et Colson après plusieurs années. Ainsi

s'expliqueraient les faits de mercurialisme tardif rapportés par Kussmaul : on a vu survenir de la salivation mercurielle à la suite d'un refroidissement ou d'une cure sulfureuse, plusieurs années après la cessation d'un traitement hydrargyrique.

La plupart des substances minérales et diverses substances organiques, après avoir été arrêtées par le foie, s'éliminent au moins en partie, par la bile, comme nous l'avons indiqué en parlant de cette sécrétion (p. 81).

ACTION DU FOIE SUR LES ALCALOÏDES VÉGÉTAUX

L'action du foie sur les alcaloïdes végétaux, signalée par Héger et Schiff, peut être facilement démontrée en pratiquant des injections comparatives par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Il faut seulement avoir soin de diluer la substance en tenant compte de son équivalent toxique ; autrement dit, la dose reconnue mortelle, quand on l'injecte dans une veine périphérique, devra être contenue dans 10 ou 20 cmc. de liquide, et celui-ci devra être introduit peu à peu et très lentement ; c'est pour avoir négligé ces précautions que plusieurs expérimentateurs n'ont pas réussi à mettre en évidence l'action protectrice du foie ; qu'il s'agisse des poisons ou qu'il s'agisse du sucre, cette glande laisse passer les solutions concentrées. Nous avons montré, par exemple, que le foie ne modifie pas la toxicité d'une solution de nicotine à 0,50 p. 100 ; que l'injection soit faite par une veine périphérique ou par la veine porte, la dose mortelle est la même dans les deux cas ; elle oscille autour de 5 mgr. Mais si l'on emploie une dilution à 0,05 p. 100, les résultats sont bien différents : pour tuer 1 kgr. d'animal, il faut introduire 7 mgr. par une veine périphérique et 14 par un rameau de la veine porte.

En opérant dans des conditions bien déterminées, nous avons reconnu que la plupart des alcaloïdes (nicotine, morphine, atropine, quinine, strychnine, cicutine) perdent la moitié de leur toxicité en traversant le foie.

Par la méthode des circulations artificielles, Woronzow a établi que le foie fixe la nicotine, l'aconitine, la digitaline, l'atropine, la physostigmine, la picrotoxine, la strychnine, l'adrénaline ; son action sur la muscarine et la ricine est particulièrement énergique.

Si l'on extirpe le foie d'une grenouille, les sels de strychnine et, d'après Schupfer, l'apomorphine et la pilocarpine ont une toxicité semblable, qu'ils soient introduits sous la peau ou dans l'intestin. Si les animaux normaux résistent mieux quand le poison est donné par le tube digestif, ce n'est pas, comme on le croyait, parce que l'absorption est plus lente, c'est parce que le foie peut intervenir. Quand on opère sur des grenouilles privées de foie et qu'on leur injecte de la strychnine, aux unes sous la peau, aux autres dans une anse intestinale, on constate que ces dernières succombent plus rapidement.

La ligature des vaisseaux afférents du rein chez une grenouille, grâce aux anastomoses qui relient chez cet animal le système porte rénal au sys-

tème porte hépatique, a pour effet de déterminer une congestion du foie et d'augmenter son action sur les poisons.

Les résultats sont analogues quand on opère, comme l'ont fait Kotliar, Magnus Alsleben, Rothberger et Winterberg, Fischler (1) sur des chiens munis d'une fistule d'Eck. La dose toxique est identique que l'alcaloïde soit introduit par l'estomac ou sous la peau.

Des alcaloïdes arrêtés par le foie, quelques-uns s'éliminent par la bile (strychnine, curarine) ; d'autres (nicotine, quinine) ne passent pas dans cette sécrétion. En tout cas ils ne s'y trouvent jamais qu'à l'état de traces.

L'action du foie ne s'étend pas indistinctement à tous les alcaloïdes et n'est pas identique chez toutes les espèces animales; ainsi, d'après Héger, le foie de la grenouille agit énergiquement sur l'hyoscyamine; le foie du lapin n'a que peu d'influence; celui du cobaye n'en a pas du tout. Le foie du chien est également inactif (Buys).

Les expériences de Clark sont fort intéressantes, parce que l'auteur a opéré comparativement avec le sang, le foie et les divers tissus de plusieurs espèces animales. Il a constaté que le foie de la grenouille, par une action analogue à celle des ferments, détruit l'atropine ; le cœur et le rein agissent également, mais à un degré bien moindre. Les autres tissus sont sans effet. Le foie du lapin est doué d'un pouvoir neutralisant très énergique; le sang possède une certaine influence; les autres tissus ne font rien. Les divers organes du chien, du chat, du rat, ne modifient pas la toxicité de l'atropine.

Cette action du foie, déjà si marquée, est encore plus énergique, quand les animaux ont été préparés par des injections préalables de la substance toxique. C'est ce que démontrent les expériences d'Albanese avec la morphine, celles de Dixon et Lee avec la nicotine, et celles de Schirn avec l'atropine. On conçoit que ces résultats puissent servir à expliquer le mécanisme de l'accoutumance aux poisons.

Action du foie sur l'ammoniaque et les carbamates. — En parlant du rôle uropoiétique du foie, nous avons étudié la transformation des sels ammoniacaux en urée. Pour un même poids d'azote, l'urée est 40 fois moins toxique que le carbonate d'ammoniaque. Ce sel est arrêté par le foie, comme le démontre l'injection comparative par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte et comme on peut l'établir également par la méthode des circulations artificielles. En pratiquant l'abouchement de la veine porte dans la veine cave, Pawlow et Massen ont vu survenir chez les animaux opérés une série de troubles qui traduisent l'auto-intoxication de l'organisme : changement de caractère des animaux qui deviennent méchants et entêtés; accès de crises convulsives, cloniques et tétaniques, à la suite desquelles on peut observer une démarche ataxique et une cécité passagère. Ces accidents sont surtout fréquents au cours d'une alimentation carnée. Nencki et Hahn qui ont analysé l'urine des animaux, ont constaté une diminution de l'urée, dont la quantité peut tomber de 15 gr. à 3 gr. en

(1) F. Fischler, *Physiologie und Pathologie der Leber*. Berlin, 1916.

24 heures, tandis que la proportion d'ammoniaque qui, avant l'opération était de 3,8 p. 100 monte à 9 et même à 20 p. 100. L'excrétion de l'ammoniaque augmente au moment des crises.

L'ammoniaque se trouve à l'état de carbamate. Mais elle n'est pas d'origine intestinale. Le carbamate d'ammonium proviendrait de la désassimilation ; partout où l'oxydation des corps azotés se produit en milieu alcalin, il se forme de l'acide carbamique, comme dernier terme de la combustion ; c'est justement ce qui a lieu dans les tissus.

Pour avoir le droit d'attribuer au carbamate d'ammonium les troubles consécutifs à la suppression du foie, il fallait reproduire avec ce sel les divers accidents observés à la suite de la fistule porto-cave. Pawlow et Massen rejettent l'influence de l'ammoniaque dont l'injection produit des troubles différents et incriminent l'acide carbamique. En injectant dans les veines 0 gr. 25 de carbamate de sodium par kilogramme, ils voient les chiens pris d'une tendance invincible au sommeil ; si on les force de marcher, ils vacillent et leurs mouvements sont ataxiques. Une dose de 0,3 produit au contraire une agitation continuelle, des impulsions, des troubles oculaires, puis survient une période très curieuse de catalepsie. Si l'on injecte 0,6 on observe des convulsions. Une dose supérieure amène des crises tétaniques et finalement la mort.

L'action nocive du carbamate de sodium est annihilée par le foie ; car l'ingestion de ce sel, bien tolérée par les animaux normaux, provoque chez les animaux porteurs d'une fistule porto-cave, les mêmes accidents que l'injection intra-veineuse.

Hahn, Massen, Nencki et Pawlow concluent de leurs expériences que l'acide carbamique explique tous les accidents de l'insuffisance hépatique et même ceux de l'urémie.

Les conclusions auxquelles s'étaient arrêtés Pawlow et ses collaborateurs ne peuvent être admises sans réserve.

Magnus-Alsleben (1) les a soumises à une critique très serrée. Il fait remarquer tout d'abord que les accidents toxiques décrits chez les chiens auxquels on a pratiqué une fistule d'Eck, sont fort inconstants. Sur 18 chiens opérés par Rothberger et Winterberg, 3 seulement eurent le syndrome toxique ; 3 également sur les 35 mis en expérience par Matthews et Miller. Les dosages de l'ammoniaque ont été faits par des procédés qui aujourd'hui paraissent insuffisants. Il faudrait reprendre cette étude avec les méthodes nouvelles. L'alcalinité de l'urine ne semble pas avoir grande importance, car chez des chiens normaux, nourris avec de la viande, les urines sont neutres et même alcalines, $1 : 10^{-7}$ à $1 : 10^{-6}$; chez l'homme on peut admettre en moyenne $1 : 10^{-5}$.

Si nous tenons compte d'autre part des recherches de Mann et Magath sur les effets de l'extirpation du foie, nous serons conduits à nous demander si les accidents observés chez les chiens porteurs d'une fistule d'Eck relèvent

(1) E. Magnus-Alsleben, Ueber die Bedeutung der Eckshen Fistel fur die normal und pathologische Physiologie der Leber. *Ergebnisse der Physiologie*, 1920, t. XVIII, p. 52-78.

bien d'un trouble dans le métabolisme azoté ou s'ils ne peuvent pas être attribués avec plus de vraisemblance à un trouble dans l'élaboration et l'utilisation des hydrates de carbone. Cependant Fischler continue à soutenir que l'alcalose joue un rôle important dans les accidents consécutifs à la fistule d'Eck. On en empêche le développement en ajoutant de l'acide phosphorique à l'alimentation carnée.

ACTION DU FOIE SUR LES DIVERS POISONS ORGANIQUES

Le foie agit sur l'alcool. Gioffredi a montré qu'on augmente un peu la sensibilité de la grenouille en lui extirpant le cerveau ; l'ablation du foie a une influence plus marquée. Si l'on retire les deux organes, des doses qui ne produisaient aucun accident chez une grenouille saine amènent une mort rapide. Poussant plus loin l'analyse, Battelli et Stern ont reconnu que le foie renferme une alcoolase transformant l'alcool en acide acétique. Hirsch a montré que la bouillie de foie exerce sur l'alcool une action oxydante énergique. La présence de l'oxygène semble indispensable. L'action est due à un ferment qui est détruit par le chauffage et par certains poisons, comme le sublimé et le cyanure de potassium. Contrairement à ce qu'on aurait pu supposer, le foie des animaux accoutumés n'agit pas plus énergiquement que le foie des animaux normaux.

L'étude de l'action exercée par le foie sur les *poisons putrides* et *intestinaux* est à peine ébauchée.

Dans des expériences déjà anciennes nous avons reconnu que le foie arrête les poisons putrides solubles dans l'alcool ; pour amener la mort, il faut en injecter deux fois plus par la veine porte que par les veines périphériques. Les résultats ont été semblables avec l'extrait alcoolique de matières typhiques, débarrassé de sels potassiques.

De tels extraits ne renferment qu'une partie des poisons putrides et ceux-ci ne représentent qu'une partie des poisons intestinaux. Les recherches que nous avons faites avec M. Garnier démontrent la haute toxicité des extraits pratiqués avec le contenu de l'intestin grêle. La toxicité va en diminuant à mesure que le chyme progresse; elle est peu marquée dans le gros intestin malgré les putréfactions qui s'y passent. Les substances toxiques de l'intestin grêle proviennent, d'une part, des sécrétions qui s'y déversent et, d'autre part, des transformations que subissent les aliments : aussi la toxicité varie-t-elle avec le régime : elle diminue par l'usage du lait.

Nous ne savons si ces produits toxiques sont absorbés, ni s'ils interviennent dans certains états pathologiques. Il est néanmoins intéressant de rechercher si le foie est capable d'exercer sur eux une action d'arrêt.

En pratiquant des injections comparatives par les veines périphériques et les veines intestinales, nous avons constaté que les résultats varient totalement suivant les concentrations de l'extrait. Il faut, pour que l'action du foie se manifeste, que les liquides soient fortement dilués : on obtient alors des résultats tout à fait démonstratifs, comme on peut le voir en parcourant les

chiffres suivants, qui indiquent la quantité de chyme contenue dans la dose injectée :

	Dose mortelle par les veines		
	périphériques cc.	intestinales cc.	Rapport —
	0,53	1,14	2,15
	0,56	1,42	2,53
	1,17	3,63	3,1
	0,86	2,92	3,39
Moyennes.	0,78	2,27	2,79

Magnus Alsleben a constaté également que l'extrait du contenu intestinal d'un chien est fort toxique quand on l'injecte dans les veines périphériques d'un lapin ; il est parfaitement supporté quand on l'introduit par la veine porte.

Dans le gros intestin prennent naissance les poisons putrides, parmi lesquels l'indol, le phénol, le crésol, qui dans le foie perdent leur toxicité en s'unissant à de l'acide sulfurique ou à de l'acide glycuronique. L'indol injecté sous la peau d'un lapin exerce une action strychnisante ; il se sulfo-conjugue dans le foie et devient inoffensif (Wessely).

Le rein collabore avec le foie à la sulfo-conjugaison des substances aromatiques. On a même pensé que son rôle était primordial. Car la sulfo-conjugaison se produit normalement chez les animaux porteurs d'une fistule d'Eck. On en a conclu que le foie intervient peu dans cette synthèse (Lade). Mais il est évident que l'anastomose porto-cave ne supprime pas complètement le rôle du foie (Franke et Rabe). Les expériences mêmes de Lade semblent favorables à cette dernière hypothèse : le lysol, bien qu'il arrive à l'état sulfo-conjugué chez les animaux porteurs d'une fistule d'Eck, produit cependant des accidents à des doses qui restent inoffensives chez les animaux normaux. C'est qu'une partie du lysol passe directement dans la circulation générale et exerce son action toxique avant que d'être ramenée au foie par les voies collatérales ou par l'artère hépatique.

Il est probable que le foie contribue encore à former de l'acide hippurique aux dépens du phénol, probablement en faisant passer ce corps par le stade intermédiaire d'acide benzoïque. Cette réaction se produit surtout, sinon exclusivement, chez les herbivores, dont l'alimentation aboutit à une très forte production de phénol. Le rein collabore avec le foie ; car il est, lui aussi, capable d'unir l'acide benzoïque au glycocolle pour former de l'acide hippurique. Or, le benzoate de sodium est toxique, l'hippurate de sodium l'est fort peu.

L'hydrogène sulfuré qui prend naissance dans le tube digestif, par suite des putréfactions que subissent les albumines, est retenu par le foie. En introduisant une dissolution de ce gaz comparativement sous la peau et dans le rectum d'un lapin et en plaçant devant les narines de l'animal un papier imbibé d'une solution d'acétate de plomb, on peut suivre par la coloration

que prend le papier, l'élimination du gaz et déterminer ainsi l'activité fonctionnelle du foie.

Ce résultat conduit à une méthode d'exploration qui rend des services en pathologie expérimentale. Elle permet d'apprécier assez exactement les variations de l'activité hépatique chez les animaux soumis à l'inanition, à de mauvais régimes alimentaires ou à l'influence des divers poisons retentissant sur le foie. Malheureusement elle n'est pas applicable à l'homme : l'hydrogène sulfuré introduit dans le rectum, même à dose élevée, ne passe pas dans l'air expiré en quantité suffisante pour impressionner le papier réactif.

L'action du foie sur les produits de la désassimilation ressort des renseignements que nous avons donnés en parlant des peptones, des acides aminés et de l'ammoniaque.

Les diverses substances sur lesquelles le foie peut agir lui étant amenées par la veine porte, il était intéressant de savoir si le sang recueilli dans ce vaisseau possède des propriétés spéciales. Dans ce but nous avons étudié comparativement le sang défibriné du chien recueilli dans la veine porte, dans la veine sus-hépatique et dans les veines crurales. Ce sang était injecté à des lapins par la voie intra-veineuse. La dose mortelle a été de 25 cmc. avec le sang de la veine périphérique et de 23, chiffre à peu près identique, avec le sang de la veine sus-hépatique. La toxicité du sang porte a été très variable : tantôt elle ne dépassait pas la normale, tantôt elle était tellement élevée qu'il suffisait d'introduire 10 et même 8 cmc. pour amener la mort.

Répétant ces expériences déjà anciennes, Jappeli est arrivé à des résultats analogues. Il a recherché ensuite les effets produits par la transfusion directe du sang portal d'un chien dans les veines périphériques d'un autre chien. Quand l'animal qui fournissait le sang était nourri avec du pain, la transfusion n'était suivie d'aucun trouble ; quand il était nourri avec de la viande, on constatait chez le transfusé des accidents légers, mais indéniables. L'injection de 300 à 350 cmc. provoquait de la somnolence, de la mydriase et, deux fois, amena une salivation intense. Si les manifestations sont peu marquées, c'est que la quantité de substances toxiques absorbées dans l'intestin ne doit pas être considérable, au moins dans les conditions normales.

Dans ces derniers temps, la question a été reprise par Widal, Abrami et Iancovesco. En abouchant la veine porte à la veine cave, ces savants ont constaté que, si le chien est en digestion, une crise hémoclasique se développe, caractérisée par un abaissement des leucocytes, une modification de la coagulation sanguine, une diminution de l'indice réfractométrique du sérum. Les mêmes troubles sont produits par une injection dans la veine saphène d'une dose relativement minime, 30 à 40 cmc. de sang recueilli dans la veine porte. Widal et ses collaborateurs admettent que les matières protéiques absorbées à un stade peu avancé de leurs transformations digestives, probablement à l'état d'albumoses et de peptones, doivent être arrêtées par le foie, sous peine de déclencher une crise hémoclasique.

La toxicité spéciale du sang de la veine porte nous paraît due bien plutôt

à des albumines qu'à des peptones contenues dans le plasma. Des albumines se reconstituent dans les parois du tube digestif ; mais ces albumines sont encore incapables de subvenir à la nutrition et doivent subir une transformation ultime dans le foie.

Cet organe possède, en effet, la propriété de modifier les albumines hétérogènes. C'est ce que Giussano a établi en injectant à des lapins, comparativement par les veines périphériques et les veines intestinales, du sérum provenant d'animaux différents.

H. Bénard et R. Paumier ont étudié par le même procédé le sérum des urémiques dont la haute toxicité dépend, comme nous l'avons montré autrefois, des matières protéiques. Voici les chiffres qu'ils ont trouvés :

MALADIE	URÉE	TOXICITÉ PAR		RAPPORT
—	*du sang*	*les v. périph.*	*la v. porte*	—
Urémie	2,64	7,14	19,2	2,7
—	0,47	10,2	46	4,6
—	2,85	8	37	4,6
—	4,17	6,6	13,4	2
Artério-sclérose. .	0,27	7,6	12,5	1,6
Aortite.	»	10	21	2

Le contact du sérum avec la pulpe hépatique et comparativement avec la pulpe rénale met encore en évidence le rôle du foie.

Maladie	Toxicité du sérum	Toxicité après contact avec	
		la pulpe rénale	la pulpe hépatique
Urémie	8	9,6	12
—	8,7	6,3	18
Asystolie	17,7	21	31

Cette dernière série d'expériences est fort intéressante. Elle montre que le foie n'exerce pas sur les poisons une influence banale, un pouvoir d'adsorption qui pourrait être dévolu à tous les tissus, il possède une véritable action spécifique. Le rein, par contre, est inefficace, même sur le sérum des urémiques.

Le foie agit encore sur les produits élaborés par l'organisme lui-même : une dose d'adrénaline qui amène une énorme élévation de la pression sanguine quand on l'injecte dans une veine périphérique, reste sans effet si on l'introduit par un rameau de la veine porte (Langlois). L'insuline est fixée par les cellules hépatiques et disparaît ainsi du sang.

L'action la plus curieuse peut-être est celle que le foie exerce sur les substances toxiques contenues dans les extraits de la muqueuse intestinale. En faisant macérer l'intestin grêle d'un lapin dans de l'eau salée, on obtient un liquide qui, injecté dans les veines, abaisse fortement la pression artérielle et, si la dose est suffisante, entraîne rapidement la mort. En commençant par introduire de très petites quantités, on immunise l'animal en quelques

minutes et on le met en état de supporter, sans trouble appréciable et sans le moindre abaissement de la pression, des doses supérieures à celles qui tuent les animaux neufs. C'est un exemple de cette accoutumance rapide que nous avons proposé de désigner sous le nom de tachysynéthie (ταχυς, rapide; συνηθεια, accoutumance).

Si on répète les mêmes injections par une veine intestinale, on constate que les abaissements de pression persistent, mais sont très peu marqués. Dans une expérience 5 cc. d'extrait injectés par une veine périphérique amènent une chute durable de 80 millimètres; une dose de 8 cc. introduite par la veine porte provoque une dépression passagère de 20 millimètres. Dans une autre expérience une dose de 12 cc. d'une macération deux fois plus diluée, amène une chute de 48 millimètres chez l'animal injecté par la veine périphérique et de 4 millimètres chez l'animal injecté par la veine porte.

Ainsi le foie diminue considérablement l'action hypotensive des extraits intestinaux; mais, par une dissociation élective, il n'entrave nullement le pouvoir tachysynétique, de telle sorte que l'animal préalablement injecté par une veine intestinale, supportera, sans présenter le moindre trouble, une injection par les veines périphériques d'une dose égale ou supérieure à la dose mortelle. Il serait intéressant de poursuivre l'étude de la question et de rechercher, si au cours de l'occlusion intestinale, dont les accidents dépendent non pas des putréfactions microbiennes, mais des poisons formés dans l'intestin lui-même, le foie n'exercerait pas encore une action protectrice.

Lorsqu'on pratique la ligature lente de la veine porte, le sang provenant de l'intestin est détourné du foie et, par les anastomoses, passe dans la circulation générale. Les poisons arrivant directement au rein sont éliminés en grande abondance. En étudiant la toxicité urinaire, avant et après la ligature, Bisso a constaté une augmentation considérable du coefficient urotoxique. Voici les chiffres qu'il donne :

Régime alimentaire	Coefficients urotoxiques — Ligature lente de la veine porte — Avant	Après	Rapport
Viande	0,43	0,95	2,2
Graisse	0,34	0,87	2,55
Pain	0,32	0,92	2,87
Régime mixte	0,29	0,91	3,13
— lacté	0,27	0,83	3,07

En revanche, la toxicité de la bile diminue. Ce résultat fort curieux a été mis en évidence par Lugli. Après la ligature lente de la veine porte, la quantité de bile recueillie par une fistule, baisse légèrement. La densité tombe de 1018 à 1012 ; les matières solides passent de 7,93 à 4,85 p. 1.000. Avant la ligature, il suffisait pour tuer un lapin de lui injecter dans les veines 21 cc. par kilo. Après la ligature il faut 34 cc. Au bout de quelque temps, la densité, l'excrétion des matières solides et la toxicité se relèvent : c'est qu'une

circulation vicariante s'est développée qui assure, quoique d'une façon encore imparfaite, le fonctionnement du foie.

Utilisant la méthode proposée par Bouchard, nous avons fait autrefois des recherches sur le pouvoir des urines émises par des malades atteints de diverses affections hépatiques et nous avons constaté que toutes les affections chroniques du foie, qui déterminent de profondes altérations cellulaires, augmentent la toxicité urinaire. Il nous suffit de citer la cirrhose atrophique, le cancer massif et le cancer nodulaire, la tuberculose hépatique, certaines variétés d'ictère chronique. Ajoutons, d'après Bellati, la syphilis hépatique, les suppurations étendues et les abcès multiples.

Le résultat est tout autre dans la forme curable de la cirrhose avec ascite, la cirrhose alcoolique hypertrophique de Hanot et Gilbert. Malgré le développement des veines sous-cutanées abdominales, la glycosurie alimentaire ne se produit pas et les urines ont une toxicité normale. C'est que les cellules restées saines sont en nombre suffisant pour arrêter le glycose et les poisons.

Dans la cirrhose hypertrophique biliaire de Hanot, l'intégrité des cellules hépatiques explique l'absence de la glycosurie alimentaire et de l'hypertoxicité urinaire. Pourtant on observe parfois une augmentation passagère de la toxicité soit à l'occasion d'une poussée morbide (Surmont), soit à la dernière période de la maladie quand apparaissent les symptômes graves.

Les résultats obtenus dans la cirrhose hypertrophique biliaire demontrent que l'hypertoxicité urinaire dans les maladies du foie ne dépend pas ou presque pas de la présence des éléments biliaires dans l'urine.

Nos recherches confirmées et complétées par celles de Surmont, nous ont encore permis de reconnaître qu'il existe un rapport assez constant entre la glycosurie alimentaire et l'hypertoxicité urinaire. Quand le foie laisse passer le sucre, il ne retient plus les substances toxiques introduites ou formées dans l'organisme. Il y a entre ces deux facteurs une corrélation remarquable.

L'étude des affections aiguës du foie a fait reconnaître que, dans un grand nombre de cas, les substances toxiques sont retenues dans l'organisme, pour être plus tard brusquement rejetées sous forme de crise. Cette évolution qui s'observe parfois au cours de la lithiase biliaire, est particulièrement nette dans les ictères infectieux. Très marquée au moment de la guérison, la toxicité urinaire va en diminuant pendant la convalescence, à mesure que se rétablissent les fonctions du foie (Bellati).

Transformation des alcaloïdes dans le foie. — Arrêtés par le foie, les alcaloïdes, en séjournant dans la glande, perdent peu à peu leur toxicité. Abelous reprenant le foie d'un lapin qui a reçu de la strychnine, pratique un extrait et détermine la dose convulsivante et la dose mortelle. Vingt-quatre heures plus tard, il constate que, pour produire les mêmes accidents, il faut introduire des quantités deux fois plus considérables. S'agit-il d'une transformation ? Abelous ne le pense pas, car si on soumet le foie au procédé préconisé par Dragendorf pour l'extraction des alcaloïdes, on retrouve dans les deux

cas la même quantité de substance toxique. Il y aurait donc simplement une fixation plus énergique.

Cependant la possibilité d'une véritable transformation, que nous avons essayé d'établir par des faits expérimentaux, a été également admise par différents physiologistes et semble avoir été démontrée par Verhoogen et par Kotliar.

Verhoogen a constaté que de l'hyoscyamine triturée avec le foie d'une grenouille perd son pouvoir mydriatique; la modification ne relève pas d'une action cellulaire; c'est le suc du foie qui exerce une véritable digestion analogue à celle que produit un ferment; cette action disparaît quand on chauffe le suc hépatique à 70 degrés.

Kotliar a employé un autre procédé : il s'est servi de chiens auxquels il avait pratiqué la fistule d'Eck, c'est-à-dire l'abouchement de la veine porte dans la veine cave. Ses expériences, qui ont démontré que le foie arrête et transforme l'atropine, confirment donc, par une nouvelle méthode, les résultats que nous avions obtenus antérieurement.

Hatcher et Eggleston (1) pratiquent la perfusion à travers le foie d'un chien avec du sang défibriné additionné de strychnine. On fait passer ainsi pendant 4 heures consécutives, 400 cc. de sang contenant 100 mgr. de strychnine. Puis le foie est lavé avec de l'eau salée, 100 cc. du sang additionné de 25 mgr. de strychnine sont conservés pour le contrôle. On pratique alors des extraits des deux échantillons de sang, de celui qui a été conservé et de celui qui a traversé le foie; un extrait de l'eau de lavage et un extrait du foie lui-même. En utilisant des chats comme animaux réactifs, on dose les quantités de strychnine. On trouve ainsi dans le sang ayant circulé 6 mgr. de strychnine : dans l'eau de lavage 15 mgr. et dans le tissu hépatique 10 mgr. Le foie avait donc retenu une forte proportion de strychnine; il en renfermait quatre fois plus que le sang. Mais la plus grande partie de l'alcaloïde, 69 p. 100 environ, avait été neutralisée par la glande.

Les différentes conditions expérimentales qui troublent le fonctionnement du foie ont pour effet de diminuer son action sur les poisons. C'est ce que nous avons reconnu en opérant sur des animaux soumis à une inanition prolongée, ayant subi la section des pneumogastriques, ayant été intoxiqués par de l'huile phosphorée.

F. Arloing, Langeron et Spassitch (2) opérant sur des cobayes mis en état d'anaphylaxie digestive chronique par des injections répétées de sérum de cheval, de peptone ou de lait, constatent qu'à une première période l'activité du foie est augmentée; la dose mortelle de strychnine introduite par le tube digestif est de 6 mgr. p. 100 au lieu de 2 à 3 mgr. Puis survient la période de déchéance, avec altération des cellules hépatiques et alors une dose inférieure à 2 mgr. détermine la mort.

(1) R. Hatcher and C. Eggleston, The fate of strychnin in the body. *The Journal of Pharmocology and exp. Therapeutics.* Baltimore, 1917-1918, vol. X, p. 280.

(2) F. Arloing, Langeron et Spassitch, Résistance à l'intoxication strychnique. *Soc. de Biologie* (réunion de Lyon, 21 décembre 1925), t. XCIV, p. 47-50.

L'importance du rôle dévolu au foie dans les transformations qui assurent la protection de l'organisme contre les substances toxiques, a conduit à poursuivre des recherches complémentaires et à élucider le mécanisme mis en œuvre.

Billard a trouvé une relation entre l'action protectrice du foie ou plutôt entre l'action protectrice des différents organes et leur richesse en catalase. On sait que ce ferment est surtout abondant dans le tissu hépatique. Mais on en trouve aussi dans les végétaux. Or, le suc des plantes qui en contiennent neutralise certains alcaloïdes toxiques, la strychnine par exemple. Si on prépare la catalase par le procédé de Battelli, l'effet antitoxique ne se produit plus, il faut l'intervention d'un complément, albumose ou peptone.

L'étude des accidents consécutifs à l'ingestion des moules a servi encore à démontrer le rôle du foie sur les poisons. Dans l'épidémie de Willemshaven, 19 personnes furent malades pour avoir mangé des moules recueillies sur les flancs de deux navires ; quatre moururent. Les recherches de Salkowski établirent que la toxicité des moules devait être attribuée à une substance organique, soluble dans l'alcool ; 5 mgr. de l'extrait alcoolique tuaient un lapin de 1 kgr. à la manière du curare. Brieger obtint la toxine qui produit ces accidents et la désigna sous le nom de *mytilotoxine*. A côté de ce corps, qui a pour formule probable $C^6H^{16}NO$, on en trouve deux autres : l'un, isolable par le chlorure de platine, produit, chez le cobaye, de la salivation et de la diarrhée ; l'autre est une matière huileuse provoquant des frissons, de la fièvre, et entraînant la mort par arrêt de la respiration.

Les substances toxiques, d'après Wolff, ne sont pas répandues dans tout le corps de la moule ; elles sont localisées dans le foie. Or, les expériences de Schmidtmann ont établi que des moules inoffensives deviennent vénéneuses, quand on les transporte dans la rade de Willemshaven ; elles perdent cette propriété si on les ramène ailleurs ; d'un autre côté, les recherches de Wolff démontrent que les étoiles de mer deviennent toxiques dans l'eau stagnante. On peut donc conclure, en s'appuyant sur ces faits, que c'est au genre de vie des animaux dans des eaux malsaines qu'il faut attribuer leurs effets nocifs, soit que ces eaux contiennent des substances vénéneuses, soit plutôt qu'elles déterminent une maladie de la nutrition aboutissant à la formation de ptomaïnes ; il se produit une auto-intoxication de l'animal et le foie attire et fixe les poisons circulant dans l'économie. C'est un cas particulier d'une loi générale. En ce qui concerne les moules, Thesen a reconnu que le foie accumule les poisons, tels que la strychnine et le curare qu'on ajoute à l'eau dans laquelle elles vivent.

LA GLYCOGÉNIE ET L'ACTION ANTITOXIQUE

Dès le début de nos recherches, nous avons été conduit à admettre une corrélation intime entre la richesse du foie en glycogène et son action sur les poisons.

Le foie du fœtus ne commence à agir sur les poisons que lorsque sa fonction glycogénique est développée.

Chez les jeunes sujets dont le foie est particulièrement riche en glycogène, l'action antitoxique est extrêmement marquée. Petrone opère comparativement sur des chiens très jeunes et sur des chiens adultes. En employant la strychnine, il voit que le rapport de toxicité, suivant que l'injection est faite par une veine périphérique ou par une veine intestinale, est, chez les jeunes sujets, de 1,9 en moyenne, pouvant s'élever à 3,1. Chez les adultes, le rapport est en moyenne de 1,67 et ne dépasse pas 1,9. Avec la morphine les différences sont analogues, mais moins marquées.

Quand on fait jeûner des animaux, l'action d'arrêt sur les alcaloïdes faiblit à mesure que le glycogène s'épuise; si l'on rend du sucre, le foie retrouve son influence. Il en est de même quand on provoque des troubles qui diminuent la glycogénie, section des pneumogastriques au cou, ligature du canal cholédoque, intoxication phosphorée. Viala a reconnu que, pendant la grossesse, l'action du foie sur la nicotine, la strychnine, l'atropine diminue parallèlement à la diminution du glycogène et à l'augmentation de la graisse. Réciproquement, si l'on stimule le foie en injectant de l'éther par un rameau de la veine porte, on voit s'exalter son rôle protecteur.

On arrive ainsi à la loi suivante : un foie qui ne contient pas encore ou ne contient plus de glycogène n'agit pas ou n'agit plus sur les substances toxiques qu'il doit retenir et transformer.

Ces résultats comportent quelques applications pratiques ; ils montrent l'utilité du sucre dans divers états morbides et expliquent les heureux effets des injections sous-cutanées, intra-rectales ou intra-veineuses des solutions salines glycosées.

Les chirurgiens anglais ont reconnu depuis longtemps que les accidents consécutifs à la chloroformisation sont évités si l'on fait faire au sujet quelques heures avant l'administration de l'anesthésique un repas riche en féculents.

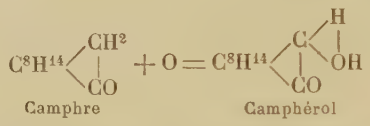
L'influence nocive des anesthésiques sur le foie est démontrée depuis longtemps. Rathery et Saison ont établi que le chloroforme lèse le foie et le rein, tandis que l'éther n'atteint que la glande hépatique laissant le rein indemne. Ces deux substances augmentent la teneur du sérum en pigment sanguin (Chevrier), en urée et en glycose et provoquent le passage de l'urobiline dans les urines (Rouzaud). Les effets sont moins marqués avec l'éther qu'avec le chloroforme. Chevrier a montré qu'en donnant 150 gr. de sucre la veille de l'opération et en renouvelant la dose le matin même, on diminue considérablement les troubles hépatiques.

A la relation qui existe entre la fonction glycogénique du foie et l'action sur les poisons, on peut superposer une formule chimique. Le glycogène n'est pas un simple témoin de l'activité hépatique. Sous forme de glycose, il s'unit à un grand nombre de substances toxiques; puis une oxydation intervient qui transforme le complexe ainsi constitué en un acide glycuronique conjugué.

Nous avons déjà montré comment l'acide glycuronique dérive du glycose par la substitution d'une fonction acide COOH à la fonction alcool primaire

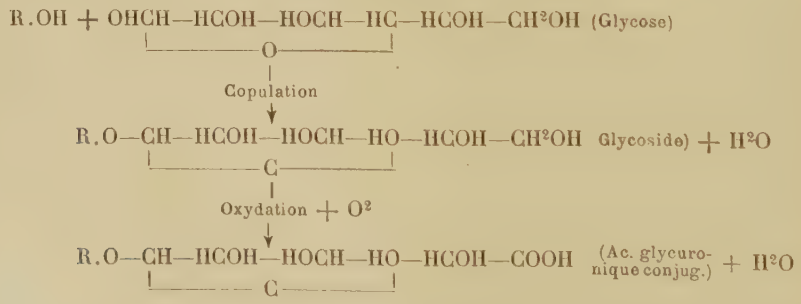
du sucre CH^2OH. Une simple oxydation ne saurait rendre compte de cette transformation, qui exige la production préalable d'un glycoside.

Les corps capables de s'unir ainsi au glycose sont extrêmement nombreux. Dans la plupart des cas, la copulation se fait aux dépens d'un oxhydrile alcoolique ou phénolique, préexistant ou prenant naissance dans l'organisme par une oxydation ou une réduction préalable. Ainsi les aldéhydes sont ramenées à l'alcool primaire et les acétones à l'alcool secondaire correspondant. Parmi les corps capables de se combiner au glycose, nous signalerons : les alcools saturés de la série aliphatique, depuis l'alcool éthylique jusqu'à l'alcool octylique ; les aldéhydes saturées comme le chloral, le butylchloral, le bromal ; l'acétone ; divers hydrocarbures de la série aromatique, après transformation en phénol par oxydation ; les phénols (phénol, p. crésol, thymol) et les diphénols (résorcine, hydroquinone) ; le naphtol ; les alcools aromatiques ainsi que les aldéhydes et oxyaldéhydes (la vaniline par exemple) ; les cétones et les oxycétones ; les amines aromatiques, aniline, acétanilide, phénétidine, après transformation en phénol correspondant ; ainsi l'aniline $C^6H^5.NH^2$ fournira le paraminophénol $C^6H^4.NH^2.OH$. Nous mentionnerons encore dans la série hydroaromatique divers hydrocarbures, des alcools (borneol, menthol, sabinol) ; des aldéhydes et des cétones ; parmi ces derniers le camphre $C^8H^{14}CH^2CO$ qui se transforme préalablement en camphérol.



L'indol se conjugue à l'état d'indoxyl, l'antipyrine à l'état d'oxyantipyrine. La combinaison peut se faire avec des alcaloïdes comme la morphine et la cocaïne ou des glycosides, comme la phloridzine et le chloralose.

Ces diverses substances par leur union avec le glycose forment des glycosides qui, par oxydation du chaînon alcoolique terminal, donnent des acides glycuroniques conjugués. La réaction se fait en deux temps. C'est ce qu'on peut exprimer par le schéma suivant :



C'est ainsi, pour prendre un exemple, que le phénol $C^6H^5.OH$ formera :

Un deuxième mode de copulation, beaucoup plus rare, nous est représenté par la transformation de l'acide benzoïque C^6H^5COOH en acide benzoylglycuronique :

$$C^6H^5.CO.O—\underbrace{CH—HCOH—HOCH—CH—HCOH}_{O}—COOH$$

Après hydrolyse avec un acide minéral, la conjugaison glycuronique est rompue. Ce dédoublement amène une modification intéressante des propriétés physiques : les composés conjugués sont lévrogyres : l'acide glycuronique est dextrogyre. Ainsi l'hydrolyse change la déviation du plan de polarisation. Le même phénomène se produit quand on laisse putréfier l'urine. Les ferments solubles possèdent un pouvoir analogue ; l'émulsine dédouble les composés glycuroniques aussi bien que d'autres glycosides.

L'étude de la glycuronurie et des variations qu'elle peut subir dans les diverses conditions physiologiques et pathologiques, peut conduire à des résultats intéressants, malheureusement la recherche de l'acide glycuronique se heurte à quelques difficultés. La réaction de Tollens et Rorive à la naphtorésorcine est bonne ; mais elle peut être entravée par toute une série de substances, parmi lesquelles le glycose. On est cependant arrivé par ce procédé à explorer les aptitudes fonctionnelles du foie. En faisant ingérer une certaine quantité de camphre, 0,5 à 1 gr. chez l'homme, on apprécie par l'examen de l'urine la valeur des glycurono-conjugaisons.

On a encore proposé pour l'étude de la glycuronurie, de précipiter l'acide glycuronique par le sous-acétate de plomb en ajoutant au mélange 2 p. 100 d'ammoniaque. Le précipité mis en suspension dans de l'eau contenant 12 p. 100 d'acide chlorhydrique est soumis à la distillation. L'acide glycuronique est transformé en furfurol qu'il est facile de recueillir et de doser au moyen de la phloroglucine. Le procédé serait parfait si le précipité plombique permettait de séparer l'acide glycuronique. Mais d'autres hydrates de carbone précipitent en même temps. On apprécie ainsi la glycurie plutôt que la glycuronurie. Les chiffres trouvés dans les conditions normales sont différents : la quantité d'acide glycuronique est d'environ 0,04 p. 1.000, soit 0,05 à 0,06 en 24 heures. Par formation de furfurol on obtient pour les 24 heures de 0,7 à 0,8 chez l'homme ; de 0,06 à 0,17 chez le chien.

Cette recherche est cependant intéressante. Elle établit, en effet, que dans les conditions physiologiques, la glycurie diminue peu. Après 7 jours de jeûne, elle atteint encore chez le chien, 0,058 en 24 heures. Au contraire, dans les conditions pathologiques, la glycurie est fortement abaissée ; au cours des cirrhoses elle tombe à 0,4 et même à 0,06. Il y a un rapport remarquable entre la diminution de la glycurie et l'aggravation de l'état général.

Il nous semble qu'il y aurait des recherches intéressantes à poursuivre sur cette opposition entre l'influence des conditions physiologiques et des conditions pathologiques. Les réserves hydrocarbonées résistent beaucoup mieux qu'on ne l'admet généralement aux causes qui tendent à les diminuer, quand la glande est normale. On a beaucoup exagéré, croyons-nous, l'in-

fluence de l'inanition. Au contraire, quand les cellules sont atteintes, le métabolisme des hydrates de carbone est profondément troublé.

L'insuffisance hépatique ; l'ictère grave. — Depuis que se sont précisées nos connaissances sur le rôle dévolu au foie dans l'arrêt et la transformation des matières toxiques, nous avons pu saisir le mécanisme des troubles qui surviennent au cours des affections hépatiques.

Bien des manifestations cliniques s'expliquent par une auto-intoxication. Elles sont comparables à celles qu'on observe au cours des affections rénales. On dit depuis longtemps que l'ictère grave, l'expression la plus haute de l'insuffisance hépatique, est au foie ce que l'urémie est au rein. Les deux syndromes traduisent une auto-intoxication par l'insuffisance de l'organe chargé de détruire ou d'éliminer les poisons.

Pour mieux étudier le mécanisme du processus on a pratiqué sur les animaux l'extirpation soit des reins, soit du foie. Mais les phénomènes qui se produisent dans ces conditions diffèrent totalement de ceux qu'on observe quand les organes sont lésés. Pour nous borner au foie, les recherches récentes de Mann et Magath ont établi que les troubles observés chez les animaux dont le foie est extirpé, dépendent presque exclusivement d'une insuffisance glycogénétique ; ils rétrocèdent dès qu'on injecte du glycose dans les veines. Les manifestations produites par les altérations des cellules hépatiques sont plus complexes et plus variées. Ce résultat ne peut nous étonner; les troubles urémiques observés au cours des affections rénales ne ressemblent en rien aux accidents consécutifs à une néphrectomie double.

Pour étudier expérimentalement l'insuffisance hépatique, on a plusieurs méthodes à sa disposition. On peut pratiquer sur des chiens la fistule porto-cave. On observe alors des manifestations nerveuses fort curieuses, qui ont été admirablement décrites par Pawlow et ses collaborateurs et attribuées par eux à l'action du carbamate d'ammonium. Ils atteignent leur plus grande intensité quand on donne une alimentation carnée. On voit alors les animaux, de doux et obéissants qu'ils étaient, devenir méchants et entêtés; dans quelques cas, ils sont tellement furieux qu'ils ne laissent pas approcher le garçon chargé de leur apporter la nourriture ; d'autres marchent continuellement, montent aux murs, rongent tout ce qu'ils trouvent, puis sont pris de convulsions cloniques et tétaniques. A la suite de ces attaques, ils conservent une démarche chancelante ou ataxique ; parfois ils deviennent aveugles et analgésiques. Ces manifestations nerveuses et mentales sont d'autant plus intéressantes que depuis longtemps les cliniciens avaient insisté sur le rôle des altérations du foie dans la genèse du délire et avaient décrit une folie hépatique, mise en parallèle avec la folie brightique.

On peut étudier l'insuffisance hépatique en détruisant les cellules au moyen d'agents chimiques injectés dans les voies biliaires. Pick employait de l'acide sulfurique dilué qu'il introduisait par le canal cholédoque. Denys et Strubbe utilisèrent l'acide acétique qui donne d'excellents résultats. La survie a été chez les chiens de 12 heures en moyenne dans les expériences de Denys et Strubbe, de 24 à 48 heures, dans celles de Pick. Les symptômes

observés ont été semblable dans tous les cas ; d'abord les animaux paraissent peu incommodés ; puis, au bout de 10 à 20 heures, ils s'affaiblissent, tombent dans le coma et succombent après avoir eu quelques convulsions terminales. Les lapins sont morts rapidement en 6 ou 7 heures dans les expériences de Pick ; dans les expériences que nous avons faites, la survie a varié, suivant la dilution employée, de 12 à 72 heures ; les animaux ont succombé dans l'anéantissement après quelques convulsions terminales, ayant eu un abaissement progressif de la température qui peut tomber à 31 et même à 27 ou à 26°.

On peut encore provoquer une insuffisance aiguë en utilisant les sérums antitoxiques, mais leur action n'est pas absolument spécifique et s'étend à d'autres organes que le foie, spécialement au rein.

L'insuffisance hépatique est réalisée en clinique par le syndrome de l'*ictère grave*. dont on peut admettre trois grandes variétés : l'ictère grave infectieux, localisation hépatique primitive ou secondaire d'une infection plus ou moins bien déterminée ; l'ictère gravé toxique, qui se produit quand un poison, comme le phosphore, a détruit les cellules hépatiques ; l'ictère grave secondaire, qui vient terminer la plupart des affections du foie.

Ces trois variétés, dont l'étiologie est bien différente, sont réunies par un lien pathogénique, la destruction des cellules. Leurs symptômes sont analogues parce qu'ils traduisent l'auto-intoxication consécutive à l'insuffisance hépatique. Malgré la multiplicité de ses causes, l'ictère grave constitue une véritable entité clinique, dont on a pu comprendre le mécanisme, depuis qu'on connaît l'action du foie sur les poisons.

Les poisons qui ne sont plus arrêtés et transformés par le foie, sont rejetés par l'urine. L'augmentation de la toxicité urinaire, dans les cas d'insuffisance hépatique, est la véritable sauvegarde de l'économie. Pour que les accidents de l'auto-intoxication soient évités, il faut que le rein reste perméable. Or, cette glande peut s'altérer à son tour ; quelquefois elle est frappée en même temps que le foie par la même cause qui agit sur les deux organes ; c'est ce qu'on observe dans quelques empoisonnements, l'intoxication phosphorée par exemple ; dans nombre de maladies infectieuses et, particulièrement, dans l'ictère grave primitif. La synergie qui existe entre le rein et le foie intervient encore dans les cas où un ictère catarrhal se développe au cours d'une néphrite chronique : les accidents graves ne tardent pas à apparaître. Mais généralement c'est l'inverse qui se produit, l'affection hépatique entraîne une affection rénale. Les expériences de Gouget ont mis le fait en évidence : elles démontrent la fréquence des lésions du rein consécutives aux lésions du foie.

L'ictère peut jouer un rôle dans la genèse des accidents. Mais ce rôle est bien différent de celui qu'on lui avait attribué autrefois. Il intervient simplement en ajoutant une source nouvelle d'auto-intoxication.

Resterait à déterminer quels sont les poisons qui agissent. Nous sommes sur ce point assez peu avancés. Nous savons seulement qu'il faut faire une place importante aux matières extractives, aux albumines, aux ptomaïnes trouvées dans l'urine par Mourson et Schlagdenhauffen, aux sels ammonia-

caux et surtout au carbamate d'ammonium. Ce sel expliquerait, d'après Hahn, Massen, Nencki et Pawlow la plupart des accidents qu'on observe au cours des auto-intoxications, de l'urémie aussi bien que de l'ictère grave. La conception semble un peu simpliste. Dans l'un et l'autre cas, les substances les plus diverses interviennent, parmi lesquelles le carbamate d'ammonium peut jouer un rôle, mais l'importance de ce rôle n'est pas encore déterminée.

XI

ACTION DU FOIE SUR LES PARTICULES SOLIDES ET SUR LES MICROBES

De nombreuses expériences démontrent que le foie a une aptitude spéciale pour arrêter au passage les particules solides que peut charrier le sang; il les fixe dans les cellules de Kupffer. L'expérience classique, due à Kupffer lui-même, consiste à injecter de l'encre de Chine dans les veines d'un animal; les cellules qu'il a découvertes sont bientôt gorgées de grains noirs.

Drinker et Shaw injectent à des chats, par la voie intra-veineuse, une suspension de particules de bioxyde de manganèse, n'ayant pas plus de 1 micron de diamètre. Si on en introduit de 1 à 2 mgr. et si on sacrifie l'animal au bout d'une heure et demie, on retrouve 90 p. 100 de la quantité introduite, dont 47 dans les poumons, 38,3 dans le foie et 4,3 dans la rate; 12 heures plus tard, la proportion de manganèse a diminué dans le poumon, il s'est fait un transfert progressif de cet organe vers le foie. C'est par la bile que l'élimination se produira; elle sera terminée en une semaine, la substance étant rejetée à l'état de particules solides.

En répétant les mêmes expériences sur d'autres espèces animales, Lund, Shaw et Drinker trouvent qu'au bout d'une heure, 80 à 95 p. 100 du manganèse sont fixés dans le foie (expériences sur des chiens, lapins, cobayes, rats, poules).

L'arrêt des particules solides et des métaux en suspensions colloïdales se fait dans les cellules de Kupffer. C'est ce qui ressort des expériences de Colin, Nathan, Voigt avec l'argent colloïdal; de Duhamel avec les solutions colloïdales de platine, de mercure, de fer, de cuivre; de Gye et Purdy avec le silice colloïdal.

Duhamel a constaté que, 15 minutes après l'injection de 12 mgr. et demi de platine colloïdal dans les veines d'un lapin, les cellules de Kupffer sont remplies de métal. Avec les colloïdes de cuivre, de mercure, de sélénium, de fer, de soufre, les résultats sont négatifs ou du moins l'examen histochimique ne permet pas de retrouver les substances introduites. Mais l'analyse chimique conduit à des résultats différents. Voici, en effet, les chiffres donnés par Duhamel : la recherche était faite 15 minutes après l'injection :

Substance injectée	Quantité injectée	Quantité trouvée dans le foie	Quantité trouvée dans les reins	Quantité trouvée dans la rate
—	Gr. —	Gr. —	Gr. —	Gr. —
Argent	0,018	0,012	0	traces
Platine	0,0125	0,0084	0	traces
Sélénium	0,0125	0,0076	traces	0
Mercure	0,01	0,0065	traces	traces
Cuivre	0,0125	0,0053	traces	0
Fer.	0,05	0,028	»	»

Ainsi les deux tiers environ des quantités introduites vont très rapidement se fixer dans la parenchyme hépatique.

ACTION SUR LES MICROBES

Le pouvoir d'arrêt du foie s'étend aux microbes. Ceux-ci, même quand ils sont doués de propriétés pathogènes, ne tardent pas à quitter le sang pour s'accumuler dans les réseaux capillaires des organes. C'est là que la lutte s'engage entre l'envahisseur qui pullule, donnant naissance à des substances toxiques, et l'organisme envahi qui s'efforce par ses sécrétions bactéricides et antitoxiques de détruire l'assaillant et de neutraliser les produits qu'il déverse.

On peut dès lors faire deux hypothèses. On peut admettre que les diverses phases de la lutte sont semblables dans tous les réseaux capillaires; dans tous, suivant les cas, il y aurait triomphe du microbe ou de l'organisme et le résultat final serait la somme de résultats partiels identiques. Mais on peut supposer aussi que les phénomènes varient d'un réseau capillaire à l'autre; que les effets de la lutte ne sont pas les mêmes dans tous les organes; que, dans les uns, le microbe l'emporte et que, dans d'autres, il est détruit. Dès lors les phénomènes deviennent plus complexes; le résultat final, guérison ou mort, est la somme de résultats partiels différents.

Ces considérations théoriques conduisent à rechercher s'il ne se produirait pas des différences dans l'évolution des maladies infectieuses, suivant le vaisseau par lequel la culture serait introduite.

Nous avons pu constater ainsi que le foie exerce une action manifeste sur certains microbes. Mais, pour mettre son action en évidence, il faut employer des cultures de virulence moyenne ou bien il faut diluer considérablement les cultures très actives. Cette dernière méthode donne d'excellents résultats avec la *Bactéridie charbonneuse*. Sept lapins inoculés par les veines périphériques sont morts en un laps de temps qui a varié de 38 à 72 heures. Sur treize animaux inoculés par la veine porte, trois seulement ont succombé. Le foie joue donc un rôle important dans la protection de l'organisme. Dans un cas une dose de 0,125, soit 1/8 de millimètre cube, injectée par une veine périphérique, tua un lapin de 2.345 gr. en 38 heures. Une dose de 8 mmc.,

introduite par une branche de la veine porte fut incapable de faire périr un lapin de 1.915 gr. Autrement dit, une quantité de bacilles charbonneux, 64 fois supérieure à celle qui tue par les veines périphériques, a été complètement annihilée par le foie.

Ce chiffre, déjà considérable, est peut-être encore au-dessous de la réalité, car une dose inférieure à celle qui a été employée aurait pu être mortelle par les veines périphériques et le foie aurait peut-être été capable d'arrêter une quantité plus considérable de bacilles. Acceptons néanmoins les chiffres obtenus; ils sont suffisamment démonstratifs.

Comme dans beaucoup d'autres circonstances, la rate agit conjointement avec le foie et contribue également à la destruction de la bactéridie. C'est ce que nous avons démontré, avec M. Garnier, en injectant la culture charbonneuse dans le parenchyme splénique. On n'a plus besoin de diluer le liquide : on peut en introduire 1 et 2 gouttes, soit 50 et 100 mmc. sans produire d'accidents.

La bactéridie charbonneuse trouve au contraire un excellent milieu de culture dans les capillaires de l'intestin. Malgré la protection exercée par le foie, les animaux auxquels on injecte une culture charbonneuse dans les artères intestinales succombent avant ceux inoculés dans les veines périphériques.

Les résultats sont encore plus saisissants quand on emploie des cultures atténuées, dont l'injection dans les veines périphériques ne provoque aucun trouble, alors qu'introduites à la même dose par une artère intestinale, elles entraînent rapidement la mort. La pullulation est régionale : en sacrifiant les animaux 48 heures après l'inoculation, on trouve de nombreux bacilles dans les vaisseaux sanguins et entre les cellules épithéliales de l'intestin, mais ni par l'examen microscopique, ni par la culture on n'en peut déceler dans le foie, le sang ou les autres organes. Ainsi, les deux réseaux capillaires, placés à l'origine de la veine porte, sont doués de propriétés bien différentes : celui de l'intestin représente un excellent milieu de culture pour le bacille charbonneux, celui de la rate sert à la destruction de cet agent pathogène.

D'autres recherches nous ont montré que le foie agit également sur le staphylocoque doré et sur certaines variétés de coli-bacille. Le streptocoque, au contraire, semble trouver dans son parenchyme un excellent milieu de culture.

En appliquant à l'étude du problème la méthode des circulations artificielles, Manwaring, Fritscher et Coe ont pu déterminer le pouvoir bactériopexique des divers organes. En faisant passer du staphylocoque doré à travers les organes d'un chien, ils ont trouvé que le cerveau fixe 0,5 p. 100 des microbes circulants; l'intestin, 4 p. 100; le poumon 6, la rate 60, le foie 80. Le foie fixe 40 p. 100 des coli-bacilles et 25 p. 100 des bacilles charbonneux. Si, au liquide circulant, on ajoute une trace de sérum provenant d'un animal immunisé, le foie fixe la presque totalité des microbes qui le traversent.

Les microbes fixées dans le foie sont plus ou moins rapidement détruits. Pour expliquer leur disparition, Werigo invoque la phagocytose. Son opinion est confirmée par les expériences que Adams, Abbott et Nicholson ont réali-

sées avec des coli-bacilles. Mais si les phagocytes ont une action si puissante dans le parenchyme hépatique, c'est qu'un facteur spécial ou spécifique intervient. D'après Evans, Bowman et Winternitz, la protection serait assurée par les cellules de Kupffer, qui s'empareraient des microbes et spécialement des bacilles tuberculeux, comme de toutes les particules solides, et les détruiraient.

En face de ces théories cellulaires, nous pouvons placer toute une série de conceptions chimiques.

Les recherches de Tilmant tendent à faire admettre que l'action du foie est due à des lipoïdes. Ceux-ci peuvent être extraits par l'éther; mis en suspension colloïdale à 1 p. 100, ils ont le pouvoir d'empêcher l'action pathogène du staphylocoque chez le cobaye. Il suffit de V à X gouttes pour sauver la plupart des animaux, alors que les témoins succombent en 48 heures. Ce qui est encore plus important, c'est qu'en traitant par le chloroforme le foie desséché et pulvérisé, Turo a obtenu un extrait qui dissout rapidement le bacille du charbon.

Les expériences de Jones (1) sont particulièrement intéressantes parce qu'elles mettent en évidence le rôle du foie dans la production des agglutinines. Opérant avec les bacilles du hog-choléra, Jones trouva d'abondantes agglutinines dans le foie quand l'animal a été sacrifié, un court espace de temps après l'inoculation. Peu à peu, ces substances abandonnent la glande pour passer dans le sang. L'influence du foie est encore mise en évidence par les expériences qui consistent à injecter les microbes par un rameau de la veine porte. On intensifie ainsi la formation intra-hépatique des agglutinines.

Le foie intervient aussi dans la destruction des *protozoaires*. Levaditi a montré que les tréponèmes ne semblent pas atteints dans leur vitalité quand on les met en contact avec de l'arséno-benzol. Si on ajoute au mélange une quantité, même faible, de bouillie hépatique, les tréponèmes sont rapidement détruits.

L'action du foie sur les microbes subit des variations analogues à celles que nous avons signalées en traitant des poisons. Elle diminue sous l'influence du jeûne, mais assez lentement. Après 24 heures d'inanition, elle s'exerce comme à l'état normal sur le bacille charbonnenx; après 48 heures, les animaux succombent, mais tardivement; après 72 heures, l'action protectrice du foie a disparu.

Les petites doses de glycose ou d'éther exaltent l'action du foie; les hautes doses la paralysent.

Nos expériences servent encore à expliquer certains faits relatifs aux associations microbiennes. On sait, par exemple, que les cultures stérilisées de *B. prodigiosus* favorisent l'action pathogène du staphylocoque doré. Leur injection par un rameau de la veine porte diminue l'action protectrice du

(1) F. P. Jones, The liver as a source of bacterial agglutinin. *The Journal of exp. Med.*, 1925, XLI, 6, p. 767-778.

foie et peut même, si la dose est suffisante, la supprimer complètement.

Si le foie agit énergiquement sur beaucoup de bacilles, son action sur les *poisons microbiens* est bien moins marquée et moins nette. Elle se manifeste cependant sur quelques-uns. Dès 1887, nous avions reconnu que le foie arrêtait les poisons putrides.

D'après Teissier et Guinard, le foie n'agit pas sur les toxines diphtérique et pneumobacillaire. Souvent même, surtout chez le chien, l'action est plus énergique quand le poison traverse le foie. E. Fodoa obtient avec la toxine typhique des résultats analogues. Cependant, d'après Lauder Brunton et Bokenham, la toxine diphtérique serait annihilée dans le foie et transformée en antitoxine. Billard a constaté que le foie de porc autolysé neutralise les toxines tétanique et diphtérique.

Si on se rappelle que le foie peut exercer une action antitoxique par l'intermédiaire de la bile, qui entrave les actions microbiennes et neutralise les poisons qui en résultent, on comprendra le rôle important dévolu à la glande dans la protection de l'organisme contre les infections et les intoxications. Si beaucoup d'autres organes collaborent aux mêmes effets, le foie, par sa situation sur le sang qui provient de l'intestin, par le grand développement de son réseau capillaire, par l'importance, l'intensité et la multiplicité des actes chimiques qu'il accomplit, occupe dans l'organisme la place primordiale.

XII

FERMENTS OXYDANTS ET RÉDUCTEURS

Le foie possède une action oxydante qu'on a cru démontrer par les transformations de l'aldéhyde en acide salicylique. Une oxydation rendrait compte du phénomène :

$$\underset{\text{Aldéhyde salicylique}}{C^6H^4.OH.COH} + O = \underset{\text{Acide salicylique}}{C^6H^4.OH.COOH}$$

En opérant avec l'aldéhyde formique, on obtient de même de l'acide formique.

Le fait est réel, l'explication est discutable. Comme l'ont montré Battelli et Stern, les transformations des aldéhydes sont sous la dépendance d'un ferment spécial, méritant le nom d'aldéhydase et produisant à la fois une oxydation et une réduction.

Une molécule d'eau se dédouble pour se fixer sur deux molecules d'aldéhyde et donner naissance par réduction à l'alcool et par oxydation à l'acide correspondant. C'est le phénomène bien connu en chimie biologique sous le

nom de « réaction de Cannizzaro ». Dans l'exemple classique que nous avons choisi, on devra écrire :

$$\underset{\text{Aldéhyde salicylique}}{2\,C^6H^4.OH.COH} + H^2O = \underset{\text{Alcool salicylique}}{C^6H^4.OH.CH^2OH} + \underset{\text{Acide salicylique}}{C^6H^4.OH.COOH}$$

Une formule semblable s'applique à l'aldéhyde formique, qui donnera de l'alcool méthylique en même temps que de l'acide formique.

Si au mélange du foie et de l'aldéhyde salicylique, on ajoute du bleu de méthylène, celui-ci s'empare de l'hydrogène mis en liberté par décomposition de l'eau et seul l'acide salicylique prend naissance. C'est ce que démontre l'expérience suivante d'Abelous et Aloy : 300 gr. de foie pulpé sont précipités par l'alcool, puis repris par 300 cmc. d'eau. De ce liquide on fait deux parts égales. A chacune d'elles on ajoute 1 cmc. d'aldéhyde salicylique et à l'une des deux 50 gouttes d'une solution de bleu de méthylène à 0,25 p. 1.000. Au contact du foie, l'aldéhyde salicylique donne 0,021 d'acide salicylique et une certaine quantité d'alcool salicylique; dans la portion additionnée de bleu de méthylène, on trouve 0,043 d'acide salicylique; l'hydrogène étant fixé par le bleu, l'alcool salicylique n'a pas pris naissance.

Des oxydations directes se produisent dans le foie, comme on peut le démontrer en employant la méthode des circulations artificielles. On constate ainsi une formation considérable d'acide carbonique, environ 96 mgr. par kilogramme-heure chez le chien et le lapin. L'adjonction de glycose, d'acide pyruvique, glycérique ou lactique augmente le rendement de 50 p. 100. Le galactose, les acides glyoxylique, glycolique, acétique sont sans influence. D'après Jacot, le glycogène hépatique remplirait ici un rôle important : il serait capable de dédoubler l'oxygène moléculaire en oxygène atomique.

La consommation de l'oxygène atteint, d'après Masing, 1.200 cmc. par kilogramme-heure chez le chien. Or il y a dans le foie de petits granules doués de mouvements browniens qu'on peut extraire de la glande et qui sont capables de consommer l'oxygène. On peut attribuer à ces corpuscules le cinquième des oxydations totales. La respiration « accessoire » de Battelli et Stern qu'on observe avec l'eau de lavage dépourvue d'éléments figurés, serait due, d'après Warburg, à ces granules, qui sont assez petits pour qu'une partie traverse la bougie de Berkefeld. Le liquide ainsi filtré conserve un pouvoir respiratoire correspondant à 4 p. 100 de l'extrait primitif.

Nous avons déjà signalé l'oxydation de la xanthine et de l'hypoxanthine, de l'acide urique, de l'acide butyrique, de l'acide β-oxybutyrique. On a trouvé dans le foie du cheval, une alcoolase ou alcooloxydase qui transforme l'alcool éthylique en aldéhyde acétique, puis en acide acétique.

$$\underset{\text{Alcool éthylique}}{CH^3.CH^2OH} + O = \underset{\text{Ald. acétique}}{CH^3.COH} + H^2O$$

$$CH^3COH + O = \underset{\text{Acide acétique}}{CH^3—COOH}$$

Ce résultat est d'autant plus intéressant que, chez les Herbivores, les

bactéries et les levures de l'intestin donnent naissance à une petite quantité d'alcool que la distillation permet de retrouver dans le foie et le cerveau.

Le foie transforme encore par oxydation l'acide succinique en acide fumarique; puis une hydratation intervient qui donne naissance à de l'acide malique :

$$\underset{\text{Acide succinique}}{CO^2H—CH^2—CH^2—CO^2H} + O = \underset{\text{Acide fumarique}}{CO^2H—CH—CH=CO^2H} + H^2O$$

$$CO^2H—CH=CH—CO^2H + H^2O = \underset{\text{Acide malique}}{CO^2H—CH(OH)—CH^2—CO^2H}$$

Tous les tissus possèdent une fumarase, le foie est celui qui en contient le plus : 10 gr. hydratent 2 gr. d'acide fumarique en 15 minutes à 40°. Les muscles et les reins sont de deux à trois fois moins actifs (Battelli et Stern).

Certaines oxydations exigent l'intervention de corps facilement réductibles, l'eau oxygénée, par exemple.

Il y a, répandu dans l'organisme, un ferment, l'oxygénase, qui fixe l'oxygène de l'air sur l'eau, donnant naissance à du peroxyde d'hydrogène. Ce peroxyde, fort instable, est décomposé, suivant les cas, par deux ferments : l'un, la catalase qui libère de l'oxygène moléculaire relativement peu actif; l'autre, la peroxydase, qui libère de l'oxygène atomique véritablement actif. C'est ce qu'on peut écrire :

$$2\,H^2O^2 + \text{catalase} = 2\,H^2O + O^2 \text{ (Ox. moléculaire)}$$

$$H^2O^2 + \text{peroxydase} = H^2O + O \text{ (Ox. atomique)}$$

Si les oxydations produites par l'oxygène que dégage la peroxydase sont trop énergiques, la catalase intervient qui les modère. Ainsi se trouve constitué un système régulateur d'une précision remarquable.

La catalase est répandue dans tous les organes qui sont le siège d'oxydations; elle est fort abondante dans le foie qui, à poids égal, en contient 60 fois plus que les muscles (Battelli et Stern).

La catalase et la peroxydase sont des oxydants indirects qui ne produisent des oxydations qu'après une réduction préalable. Ils agissent sur un corps assez instable.

Le foie doit être le siège d'un grand nombre de phénomènes du même ordre. Son pouvoir réducteur est, en effet, très marqué. Il transforme les nitrates alcalins en nitrites, les bromates et les iodates en bromures et en iodures, l'acide picrique en acide picramique. Dans toutes ces réactions la cellule libère de l'hydrogène dont elle assure la fixation sur les substances qu'elle transforme.

De Rey Pailhade a donné du phénomène une démonstration très simple. Il fait agir le tissu hépatique sur du soufre : de l'hydrogène sulfuré se dégage. L'action dépend d'un ferment désigné sous le nom de philothion.

C'est dans le groupe des ferments réducteurs qu'on doit placer les carboxylases, découvertes d'abord dans les levures et retrouvées dans le foie et

à un moindre degré dans les muscles. Ainsi se fait la transformation de l'acide pyruvique en aldéhyde acétique :

$$\underset{\text{Ac. pyruvique}}{CH^3—CO—COOH} = \underset{\text{Aldéh. acétique}}{CH^3.COH} + CO^2$$

Les expériences d'Ehrlich et de Gautier ont établi que certaines matières colorantes, introduites dans le sang, sont transformées par réduction en leurs dérivés incolores, libérant de l'oxygène qui se fixe sur les matières oxydables.

Les deux phénomènes connexes et successifs de réduction et d'oxydation semblent assurés par les deux éléments de la cellule : le protoplasme préside aux réductions et le noyau aux oxydations, probablement par le fer qui est combiné à la nucléine. La forte proportion de fer contenue dans le parenchyme hépatique semble bien en rapport avec l'activité des oxydations qui s'accomplissent dans la glande.

LES FERMENTS RÉDUCTEURS DU FOIE

Les ferments réducteurs sont répandus dans tout l'organisme. Il est facile d'en démontrer l'existence en prélevant des organes et des tissus sur un animal qu'on vient de sacrifier et en les mettant en contact avec une solution de bleu de méthylène. La réduction sera facilement appréciée par la décoloration du milieu. En prenant comme mesure de l'activité le temps nécessaire pour décolorer une quantité déterminée de bleu de méthylène, on trouve que, chez le chien, pour un même poids de tissu, le cerveau possède le pouvoir réducteur le plus marqué; puis viennent le rein et le foie. Chez le cobaye et le lapin, le foie est l'organe le plus actif, puis viennent le rein et le cerveau. Les poumons, les muscles, y compris le cœur, ont moins d'influence.

Après 24 ou 48 heures le pouvoir réducteur est notablement affaibli. Chez tous les animaux, c'est le ferment hépatique qui est de beaucoup le plus résistant.

Il est classique d'admettre que le pouvoir réducteur des tissus est dû à un ferment. Cependant le chauffage, quelque élevé et quelque prolongé qu'il soit, ne parvient jamais à supprimer les propriétés réductrices.

Voici, par exemple, les résultats obtenus avec de la pulpe de foie de lapin qu'on avait distribuée dans une série de tubes. Ceux-ci, après avoir été chauffés à des températures variables, ont été maintenus à 38°. On a alors ajouté un peu de bleu et on a noté le temps nécessaire à la décoloration.

	Tube témoin non chauffé	Tubes chauffés à						
		60°		70°				80° ou 100°
		30′	2 h.	15′	30′	2 h.	4 h.	15′ à 4 h.
Temps de réduction. .	12′	22′	38′	30′	50′	2 h.		

Déjà un chauffage à 60° affaiblit le pouvoir réducteur : une température plus élevée ou plus prolongée exerce une action plus marquée; mais quand le tissu a été chauffé à 70° pendant deux heures le pouvoir réducteur tombe à un minimum invariable ; on pourra chauffer à 100° pendant quatre heures, il n'y aura plus de changement.

Ce premier résultat tend à faire supposer que deux facteurs interviennent : l'un chimique, thermostabile; l'autre biologique, thermolabile.

L'action chimique, suivant une loi bien connue, se manifeste d'autant plus rapidement que la température du milieu est plus élevée.

Mais les tissus chauffés ne possèdent pas tous le même pouvoir réducteur ; ils conservent encore après destruction du ferment une certaine spécificité, qui permet de les classer de la façon suivante : d'abord le foie, puis le cerveau et le rein; le cœur, les muscles et le poumon sont beaucoup moins actifs.

Conservé sept jours, le cerveau n'est pas plus actif qu'après un chauffage à 100° : on peut donc dire que le ferment est détruit. Il en est de même pour les muscles, y compris le cœur. Au contraire, les autres tissus ont gardé une certaine activité : les ferments y sont plus résistants.

Ces résultats portent à penser qu'il existe quelques différences dans les propriétés des divers ferments coopérant au pouvoir réducteur des tissus. Il n'est guère probable qu'un seul et même ferment soit répandu dans toutes les parties de l'organisme. Ce qui confirme cette opinion, c'est que le ferment est plus ou moins diffusible. Celui du foie ou du rein passe facilement du tissu dans le liquide ambiant; celui du poumon, des muscles ou du cerveau n'a aucune tendance à diffuser.

Le pouvoir réducteur chimique appartient aux albumines. Celles-ci même coagulées, exercent une action réductrice qui est d'autant plus rapide que la température ambiante est plus élevée. A 38° ou 40°, les phénomènes se produisent avec une lenteur extrême. C'est là justement qu'intervient le ferment : il active le pouvoir réducteur et permet à l'albumine d'agir rapidement à la température du corps.

L'analyse expérimentale permet de reconnaître que les sérines du tissu hépatique sont, comme le sérum sanguin, dépourvues du pouvoir réducteur. Les globulines décolorent le bleu de méthylène; mais elles agissent lentement et sans grande énergie. On peut même se demander si leur action ne dépend pas de leur mélange avec une trace de sérine qui aurait résisté aux lavages; car, en ajoutant aux globulines soit la sérine des tissus, soit du sérum sanguin, c'est-à-dire un liquide par lui-même inactif, on voit le pouvoir réducteur réapparaître : bien qu'il soit moins marqué qu'avant les manipulations, il n'en est pas moins manifeste.

Beaucoup de substances chimiques modifient le pouvoir réducteur du foie. L'arsenite de soude l'entrave, tandis que l'arséniate de soude est sans influence. L'alcool et l'acétone exercent une action retardante, mais c'est à la condition d'en mettre une forte proportion, 20 p. 100 environ. Si l'on verse du chloroforme ou de l'éther, la réduction est peu retardée; mais, au contact des liquides toxiques, on observe un anneau bleu plus ou moins large.

De toutes les substances qui entravent la réduction, c'est l'acide cyanhydrique qui nous a semblé agir le plus énergiquement; un demi-milligr. par litre suffit à retarder la réaction. Cette modification du pouvoir réducteur doit certainement expliquer certain troubles de l'empoisonnement cyanhydrique, peut-être même rend-elle compte du mécanisme encore obscur de la mort. Ce qui frappe, à l'autopsie des animaux qui ont succombé à l'intoxication cyanhydrique, c'est la coloration rouge clair du sang, même du sang veineux. Les organes ont une teinte rose très manifeste qui diminue peu à peu et finit par disparaître; peu à peu organes et tissus reprennent leur teinte normale. Ce résultat cadre avec celui que fournit l'étude du pouvoir réducteur en dehors de l'organisme. Sous l'influence de l'acide cyanhydrique les réductions sont retardées, mais pas complètement supprimées; l'action zymotique est annihilée ou amoindrie; l'action chimique persiste.

Si l'étude du pouvoir réducteur dévolu aux différents tissus est loin d'être terminée, elle fournit déjà quelques indications intéressantes. Il est certain que, dans un organe comme le foie, qui accomplit de nombreux et importants processus d'oxydation, malgré une circulation sanguine peu riche en oxygène, les ferments réducteurs doivent jouer un rôle considérable. Ils libèrent l'oxygène nécessaire aux mutations chimiques, qui ont, entre autres résultats, celui de dégager une forte quantité de chaleur.

Nous sommes ainsi conduit à étudier le pouvoir thermogène de la glande hépatique et à en rechercher les variations dans les diverses conditions physiologiques et pathologiques.

XIII

ROLE THERMOGÈNE DU FOIE

Il résulte des expériences de Cl. Bernard que le foie est un véritable foyer thermogène. Déjà en traversant l'intestin le sang s'échauffe et, dans la veine porte, la température est de 0,1 à 0,5 plus élevée que dans l'aorte abdominale : elle augmente encore de 0,1 à 0,8 pendant la traversée du foie. Aussi, au confluent sus-hépatique, la température du sang atteint-elle chez le chien des chiffres très élevés, 41°,3 par exemple, température de 1°,6 supérieure à celle du sang aortique qui était, dans l'exemple choisi, emprunté à Cl. Bernard, de 39°,7.

Les recherches de Lefèvre conduisent à des conclusions analogues. Elles établissent que la température du foie, comparée à celle du rectum, lui est supérieure de 1° environ. Il y a quelques différences d'une espèce à l'autre. Voici les chiffres moyens trouvés par Lefèvre :

Animal	Température du foie	Température rectale	Différence
Chien.	39,57	38,81	0,76
Porc	40,9	39,9	1
Lapin	39,68	38,6	1,08

Quand on a soumis les animaux au refroidissement, une réaction se produit à laquelle participent la plupart des organes et des tissus. Chez le chien, le système musculaire joue le rôle principal et les frissons consécutifs au refroidissement dégagent une quantité de chaleur suffisante pour ramener rapidement la température à la normale. Chez le lapin, le frisson fait défaut et le relèvement thermique est assuré par le foie, mais les échanges s'y font lentement et le retour à la normale est beaucoup plus pénible que chez le chien. Entre le chien, dont le réchauffement est à type musculaire et le lapin dont le réchauffement est à type hépatique, se place le porc où muscles et foie contribuent à la régulation thermique (1).

Chez l'homme on peut admettre, en se basant sur les recherches de Lefèvre, que la production journalière moyenne de 2.250 calories se répartit de la façon suivante :

Muscles	900 calories,	soit 40	p. 100
Foie	675	— 30	—
Autres organes et tissus. . . .	675	— 30	—
	2.250 calories		

Si l'on adopte ces chiffres, on voit qu'un tiers de la chaleur dégagée peut être attribué, dans les conditions normales, au fonctionnement du foie.

Pendant l'inanition, les phénomènes exothermiques ne diminuent pas, il est même probable qu'ils augmentent, pour lutter contre le refroidissement dû au défaut d'apport du combustible et pour maintenir l'équilibre thermique. Ce sont surtout les produits de dédoublement des hydrates de carbone et des graisses qui interviennent.

Les expériences de R. Dubois (2) montrent la part prépondérante du foie dans le réchauffement des animaux hibernants. Chez une marmotte en état d'hibernation, et dont la température est en conséquence fort basse, on lie les vaisseaux carotidiens ou l'artère hépatique, ou l'artère splénique, ou les artères mésentériques, ou l'artère rénale : le réchauffement de l'animal n'est guère troublé; mais il n'a pas lieu si on lie la veine porte ou les veines sus-hépatiques.

La mesure de la température donne des résultats encore plus démonstratifs. Ainsi au début du réchauffement, la différence entre la température du rectum et celle du foie était de 3°,2. Trois heures plus tard, elle attei-

(1) J. Lefèvre, *Chaleur animale et bioénergétique*, Paris, 1911, p. 550-555, 1017.

(2) R. Dubois, Influence du foie sur le réchauffement automatique de la marmotte, *Soc. de Biologie*, 1893, 235. — Variation du glycogène du foie chez la marmotte, *Ibid*, 1894, 219.

gnait 14°. Dans tous les cas, le foie se réchauffe le premier et se refroidit le dernier.

Cette action si remarquable du foie est sous la dépendance du système nerveux. Le réchauffement ne se produit plus si on détruit les nerfs sympathiques du système porte, ou les ganglions semi-lunaires.

L'action du système nerveux sur le pouvoir thermogène ressort des expériences de Cavozzani qui a vu augmenter la température du sang sus-hépatique après électrisation des nerfs hépatiques provenant des vagues. L'asphyxie agit de même par un mécanisme analogue.

Hypothermie d'origine hépatique. — Le rôle thermogène du foie est

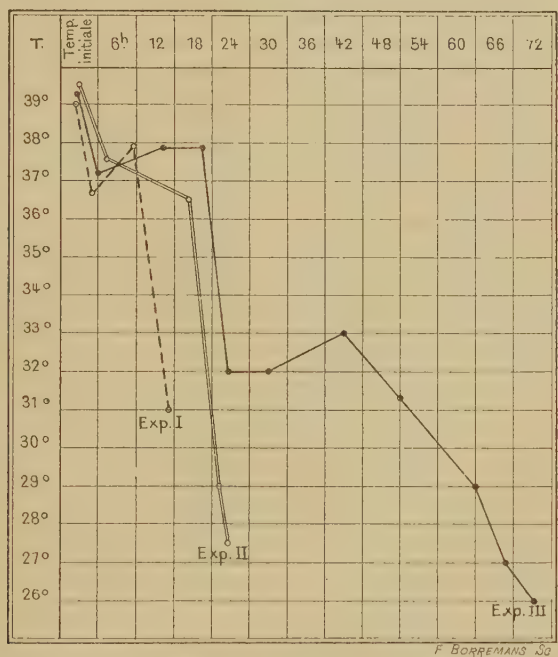


Fig. 6. — Marche de la température chez les animaux dont le foie a été détruit.

encore mis en évidence par les expériences qui consistent à détruire la glande. C'est ce qu'on peut réaliser en injectant dans les voies biliaires 5 cc. d'une dilution d'acide acétique à 1,5 ou 2 p. 100. L'acide diffuse dans le parenchyme et en lèse la presque totalité. Il n'y a guère de trabécules hépatiques dont quelques cellules ne soient malades; le protoplasma tend à devenir homogène ou bien il subit la dégénérescence vésiculeuse, tandis que les noyaux disparaissent.

La figure 6 indique la marche de la température chez trois lapins opérés de la sorte. Le premier avait reçu 5 cc. d'une dilution à 2 p. 100. La température qui était primitivement de 39°,1, tombe, après l'opération, à 37°,4. C'est l'effet de la contention et de l'acte opératoire. Quand le foie est intact, l'hy-

pothermie est passagère. Quand il est détruit, une petite réaction se produit; elle est de courte durée et la température baisse progressivement jusqu'à la mort; elle est tombée à 31° chez le premier animal, à 27°,5 et à 26° chez les deux autres qui avaient reçu 5 cc. d'une dilution à 1,5 p. 100.

Ces hypothermies ne sont certainement pas dues à la suppression d'une source de calorique; car l'extirpation totale du foie abaisse fort peu la température. Il faut donc admettre que c'est le fonctionnement anormal et non pas la suppression du fonctionnement de la glande hépatique qui entraîne les énormes hypothermies que nous avons constatées. En tout cas l'expérience explique ou tout au moins reproduit les abaissements de température qu'on a observés dans certaines formes d'ictère grave et dans diverses infec-

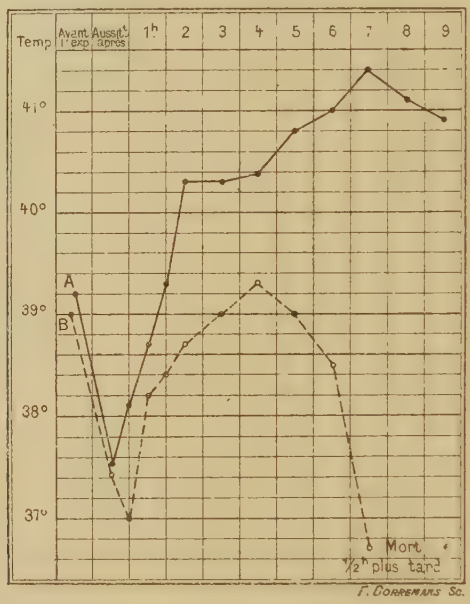


Fig. 7. — Influence du foie sur la réaction fébrile. — Injection de 20 cmc. de toxine colibacillaire : A, par la veine porte ; B, par une veine périphérique.

tions à détermination hépatique. Hanot voulait expliquer ces faits par l'action des toxines microbiennes. Il pensait que l'ictère grave hypothermique est dû au pouvoir hypothermisant des toxines colibacillaires : ce serait à l'influence de l'agent pathogène qu'il faudrait attribuer la courbe si spéciale. Cette conception est inadmissible. Les toxines du colibacille ne sont hypothermisantes qu'à dose massive. C'est la lésion du foie qui modifie la température. Une expérience très simple le démontre. Nous injectons à des lapins une toxine colibacillaire comparativement par une veine périphérique et par un rameau de la veine porte. Nous en introduisons une très forte dose, de façon à sidérer l'organisme. Tandis que les cultures stérilisées du colibacille élèvent la température quand elles sont injectées en petite quantité, elles l'abaissent quand elles sont introduites à dose massive. Pour que les effets soient facile-

ment comparables, les 2 lapins ont été attachés pendant le même laps de temps et ont tous deux subi une laparotomie. La courbe ci-jointe (fig. 7) montre la différence des résultats. Après un abaissement de température, dû à l'immobilité et à l'opération, le lapin A, injecté par la veine porte, a réagi et le mouvement fébrile s'est développé. Chez le lapin B, injecté par les veines périphériques, la température est revenue passagèrement au chiffre initial, puis elle a baissé rapidement et, au bout de 7 heures 1/2, une demi-heure avant la mort, elle était tombée de 39° à 36°,7, tandis que chez l'autre animal elle dépassait 41°.

Cette expérience montre nettement le rôle du foie dans les infections colibacillaires et explique le mécanisme de l'hypothermie dans les cas d'insuffisance hépatique.

XIV

FONCTION MARTIALE DU FOIE

L'importance du fer dans le fonctionnement de l'organisme et le rôle considérable que joue le foie dans la fixation, la transformation et l'élimination de ce métal, ont conduit les physiologistes à décrire séparément la *fonction martiale* de la glande hépatique. Cette notion nouvelle, introduite dans la science par Dastre (1), mérite d'être conservée.

La destruction des globules rouges met chaque jour une certaine quantité de fer en liberté et l'alimentation quotidienne introduit dans l'organisme une dose plus ou moins considérable de ce métal. Une petite portion s'élimine par l'urine ; une autre, plus forte, passe dans la bile ; mais la majeure partie est rejetée par les sécrétions gastro-intestinales. C'est ce qu'on peut démontrer facilement en dosant le fer contenu dans ces diverses sécrétions et en faisant l'étude de son élimination après une injection intraveineuse.

Un excès de fer introduit dans l'organisme n'en est rejeté que très lentement, en 20 ou 30 jours. Le métal s'accumule, en effet, dans les organes et les tissus et surtout dans le foie.

En injectant une solution de lactate de fer à 1 p. 100 par une veine périphérique, on constate que la dose nécessaire pour tuer l'animal est de 0 gr. 4 par kilogramme. Si l'injection est poussée par une veine intestinale la dose mortelle est de 1,19 ; elle est près de trois fois supérieure.

Les dosages de Gottlieb précisent ce que l'expérience enseigne. Ils établissent que 56 à 70 p. 100 du fer introduit dans l'organisme se déposent dans le foie. En injectant une solution d'oxyhémoglobine dans les veines,

(1) Dastre, Fonction martiale du foie chez les Vertébrés et les Invertébrés, *C. R. Acad. des Sciences*, 1898, CXXVI, p. 376. — Article Fer, *Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, Paris, 1904, t. VI, p. 286-293.

Lapicque a constaté que la teneur en fer monte de 0,1 p. 1.000 à 0.34. La rate collabore avec le foie à maintenir la réserve en fer. C'est d'ailleurs l'organe qui en contient le plus : 0,385 pour 100 gr. de tissu sec et dégraissé dans la rate et 0,335 dans le foie. La splénectomie entraîne un déséquilibre du métabolisme ferrique qui aboutit à la sidérose du foie (Chevallier).

Ces résultats nous font comprendre que la richesse en fer varie avec l'alimentation. Cependant l'inanition absolue ne fait pas disparaître ce métal, tout au plus en diminue-t-elle la proportion, d'après Kunckel, Cloetta; elle serait même sans influence d'après Lapicque. Ceci prouve que le fer joue un rôle important dans les manifestations vitales de la cellule et qu'il ne sert pas seulement à la rénovation de l'hémoglobine. Chez les céphalopodes, dont le sang est dépourvu de fer, le foie renferme ce métal ; il en contient 25 fois plus que le reste du corps (Dastre et Floresco).

L'influence de l'âge n'est pas moins considérable. Bunge a appelé l'attention sur ce fait. Le lait est extrêmement pauvre en fer ; il n'en renferme que 3 mgr. par litre, quantité insuffisante pour subvenir aux besoins du nourrisson. Mais chez le nouveau-né, le foie contient ce métal en réserve et assure ainsi la formation des globules rouges ; c'est ce que démontrent les recherches de Bunge, de Krüger, de Zaleski, de Lapicque (1).

Fer contenu dans 1.000 gr. de foie.

CHIEN

—	gr.	
Naissance	0,43	(0,16 à 0,74)
2 jours	0,16	
10 jours	0,15	
7 semaines	0,05	
3 mois	0,06	
Adultes	0,15	(0,09 à 0,25).

LAPIN

—	gr.
Naissance	0,16
8 jours	0,10
11 jours	0,02
21 jours	0,014
Adultes	0,04

HOMME

—	gr.
Fœtus	0,33
Homme adulte	0,23
Femme adulte	0,09

Le foie de la femme contient beaucoup moins de fer que celui de l'homme. La même différence, suivant les sexes, ne s'observe pas chez les animaux.

(1) Lapicque, Sur les mutations du fer chez les Vertébrés. *Thèse de la Faculté des Sciences de Paris*, 1897.

Par contre on voit chez tous les êtres le fer s'accumuler dans la rate de la femelle : c'est la réserve qui sera utilisée pendant la gestation et qui de la mère passera dans l'organisme du fœtus et s'accumulera dans le foie de celui-ci. D'après Krüger, la rate contient 0 gr. 05 p. 100 de fer chez les veaux et 0,4 chez les bœufs ; chez les vaches la proportion, qui n'est que de 0,4 pendant la gestation, s'élève à 0,8 trois semaines après la parturition et finit par atteindre 2 p. 100.

On suppose qu'un processus d'érythrolyse permet le passage de fer maternel à travers le placenta. Chipman a observé des granulations ferriques dans les villosités du placenta, au quatorzième jour de la gestation sur le lapin ; le fer apparaît dans le foie au dix-huitième jour. Chez le fœtus quand les cellules hépatiques se transforment en éléments érythropoiétiques, le fer s'accumule pour diminuer quand, vers la fin de la gestation, diminue la formation intra-hépatique des globules rouges. A partir de ce moment les cellules se chargent de pigment ferrugineux dans lequel le fer se trouve à l'état masqué (1).

Une élève de Lapicque, Mlle Baillet a étudié les variations du fer dans des foies prélevés sur des cadavres d'enfants. En groupant les résultats suivant l'âge et le sexe, elle arrive aux moyennes suivantes. Il est intéressant d'en rapprocher les chiffres donnés par Lapicque :

	FŒTUS	1 A 2 ANS	2 A 10 ANS	10 A 14 ANS	ADULTES
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
M . .	0,33	0,05	0,16	0,14	0,23
F . .	0,33	0,07	0,15	0,22	0,09

C'est vers l'âge de deux ans que la teneur en fer tombe à son minimum, pour remonter ensuite très rapidement ; entre 2 et 10 ans, la proportion est la même dans les deux sexes ; entre 10 et 14 ans, la teneur en fer est beaucoup plus élevée dans le sexe féminin ; puis une chute brusque se produit chez la femme, il se fait une véritable crise, tandis que la proportion s'élève dans le sexe masculin.

Zalesky a montré que le fer est combiné avec la matière organique des cellules ou, plus exactement, avec les nucléoprotéides sous forme d'un composé ferrugineux contenant 3,06 p. 100 de phosphore : c'est la *ferratine* de Schmiedeberg. Une autre partie, la plus importante, contribue à la formation du pigment étudié par Dastre et Floresco et dénommé *ferrine*. C'est un protéosate de fer, soluble dans l'eau légèrement alcaline, insoluble dans l'alcool et le chloroforme (2).

On divise souvent les composés ferrugineux organiques en deux groupes

(1) Aron, Quelques notions nouvelles sur les fonctions du foie embryonnaire. *Strasbourg méd.*, 3 janvier 1925.

(2) Floresco, Recherches sur les matières colorantes du foie et de la bile et sur le fer hépatique. *Thèse de la Faculté des Sciences*, Paris, 1898.

suivant que le fer conserve ses propriétés caractéristiques ou qu'il les perd ; il est alors si intimement uni à la matière organique qu'il se trouve dissimulé ; dans le premier cas les composés ferrugineux donnent un précipité noir avec le sulfure d'ammonium et prennent une teinte bleu de Prusse sous l'influence du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique dilué. Le fer dissimulé ne donne pas ces deux réactions.

La distinction est trop absolue. Le fer organique finit toujours par donner les réactions du bleu de Prusse ; il faut seulement prolonger l'action du réactif. On arrive ainsi à établir d'après le temps nécessaire pour obtenir la couleur caractéristique, une hiérarchisation des produits : le fer étant le plus dissimulé dans l'hématine, puis dans les nucléines ferrugineuses, est encore fortement dissimulé dans la ferratine, tandis qu'il ne l'est presque plus dans la ferrine. Ce résultat n'a pas seulement un intérêt théorique. Les composés, dans lesquels le fer conserve les caractères métalliques, possèdent à un haut degré le pouvoir oxydant. Or, d'après Dastre et Floresco, la presque totalité du fer hépatique se trouve à l'état de ferrine ; ce pigment jouerait donc un rôle important en assurant les oxydations qui se passent dans le foie.

Ces oxydations sont intenses, comme le démontre l'échauffement du sang pendant la traversée du foie et comme le prouve la grande quantité d'anhydride carbonique que contient le sang sus-hépatique et que le foie dégage. C'est ce qu'on peut constater aussi en étudiant la respiration du tissu en dehors de l'organisme. La bile contient d'ailleurs une forte quantité d'acide carbonique, dont une partie s'y trouve à l'état libre, une autre à l'état combiné ; de 100 cmc. de bile Pfluger a pu dégager 56 cmc. de CO^2.

Le fer sert d'une part à la rénovation des globules rouges et, d'autre part, au jeu régulier des oxydations intra-cellulaires. Le foie met le fer en réserve comme il fait les hydrates de carbone, pour fournir ces diverses substances à l'organisme au fur et à mesure de ses besoins.

Le fer ne reste pas indéfiniment accumulé dans le foie. Introduit avec les aliments, il s'élimine par diverses voies. On peut admettre qu'un homme en rejette en 24 heures, 31 mgr. : 1 mgr. par l'urine ; 5 mgr. par la bile, qui, bien que la bilirubine ne contienne pas de fer, en renferme une petite quantité ; 25 mgr. par l'intestin qui constitue pour ce métal la principale voie de sortie.

La quantité de fer contenue dans le sang et les tissus est assez fixe, sauf dans le foie, où elle est sujette à de grandes variations. Salkowski et Schmey, en donnant à des animaux du paranucléinate de fer, ont vu la proportion du métal contenu dans le foie augmenter du triple ; dans les muscles, la dose monte seulement de 0,16 à 0,21. En même temps se fait une élimination plus intense, surtout manifeste dans l'intestin.

La fonction martiale dans les états pathologiques. — Au cours de différents états pathologiques, le fer s'accumule dans le foie en proportion anormale. Il se trouve sous forme d'un pigment brunâtre, désigné sous les noms de *pigment ocre*, *sidérine* (Quincke), *rubigine* (Lapicque et Auscher). C'est un

hydrate ferrique, donnant la coloration bleu de Prusse dès qu'on fait agir sur une coupe la solution de ferrocyanure de potassium à 3 p. 100 et la solution d'acide chlorhydrique à 1 p. 100.

On désigne sous le nom de *sidérose*, l'état pathologique caractérisé par une surcharge de pigment ocre. La quantité de fer peut d'ailleurs ne pas être plus élevée qu'à l'état normal. La différence porte sur la nature du composé ferrugineux : le fer étant dissimulé dans les conditions physiologiques, tandis que dans les sidéroses il donne les réactions des composés anorganiques.

Le pigment anormal provient des globules rouges détruits en excès. A côté de l'hémolyse ictérogène, il convient de décrire une hémolyse sidérogène que l'expérimentation met facilement en évidence. Il suffit d'injecter du sang dans le péritoine d'un chien ; si on le sacrifie trois mois plus tard, on trouve la rubigine dans la rate, l'épiploon et accessoirement le foie. En opérant sur une série de chiens qu'on sacrifie à des intervalles plus ou moins rapprochés du début de l'expérience, on suit la transformation de l'hémoglobine en hydrate ferrique.

La sidérose hépatique est un état morbide assez fréquent au cours des affections qui entraînent une destruction des globules rouges et dans un grand nombre de cirrhoses hépatiques. La sidérose des affections cirrhotiques serait consécutive à un trouble splénique, c'est ce qui semble démontré par les recherches de Roque, Chalier et Nové-Josserand. En injectant à des chiens de la toluylène-diamine, on constate que l'hémoglobinémie est surtout marquée dans le sang de la veine splénique. En employant des doses minimes, on observe une hémolyse localisée à la rate qui, seule, s'infiltre de pigment, laissant échapper quelques grains qu'on retrouve dans le foie. Ainsi la rate déverse dans la veine splénique soit du pigment que le foie arrête, soit des hémolysines qui dissoudraient les globules pendant leur trajet de la rate au foie.

XV

AUTOLYSE HÉPATIQUE

Si l'on extirpe le foie d'un animal qu'on vient de sacrifier, si on l'enferme dans un vase, en prenant toutes les précautions nécessaires pour éviter l'arrivée des germes extérieurs et si on le place ensuite dans une étuve, on constatera qu'après une première période correspondant à l'état bien connu de la rigidité cadavérique, le tissu se ramollit et se dissout ; un liquide brunâtre exsude dont la quantité va en augmentant. Après 48 heures, 25 à 30 p. 100 du tissu sont liquéfiés ; au bout de 15 jours la moitié du foie est dissoute. Le processus continue ensuite, mais plus lentement. Une petite masse, une sorte de moignon correspondant au quart ou au cinquième de la masse initiale, persistera indéfiniment, comme nous avons pu le constater

sur un foie de lapin que nous gardons au laboratoire depuis plus de quinze ans.

Cette liquéfaction des tissus extirpés de l'organisme est due à l'action de ferments comparables à ceux qui interviennent dans la cavité gastro-intestinale. C'est une véritable *auto-digestion* suivant l'expression de Salkowski qui, le premier, appela l'attention sur ces faits. Jacoby, qui en a poursuivi l'étude, a proposé de désigner le processus sous le nom d'*autolyse*, qui est généralement usité aujourd'hui.

Comme pour toutes les fermentations la température qui convient le mieux à l'autolyse est celle du corps, 38° ou 39°. Conservé à 8° ou 10°, le foie se liquéfie à peine ; un chauffage à 55°, prolongé pendant une demi-heure, retarde de plusieurs jours le début du phénomène. Une température de 65°, maintenue pendant une demi-heure, empêche l'auto-digestion.

Au lieu de laisser le tissu s'autolyser dans un vase sec, on peut le plonger dans une solution isotonique de sel marin.

Vers la 12e ou la 15e heure, on voit sourdre un liquide incolore ou légèrement jaune qui, bientôt, par suite de la dissolution des hématies, devient rouge puis brunâtre. En même temps que le liquide brunit, le foie se décolore et se ramollit ; vers la 24e heure, il est de coloration gris-brun et de consistance molle ; au bout de 28 ou 30 heures, il est friable au point de se laisser écraser à la moindre pression.

Le liquide exsudé, primitivement clair, ne tarde pas à se troubler, par suite de la précipitation des matières protéiques qui finissent par tomber au fond du vase, sous forme de flocons blanchâtres, tandis que le liquide surnageant, tout en restant brun, redevient limpide.

Dès que le foie est retiré de l'organisme, une première transformation se produit. Le glycogène donne un sucre réducteur. C'est l'exagération d'un phénomène normal, la manifestation d'une transformation physiologique, que ne peut plus compenser une rénovation de la réserve hydrocarbonée. Les autres processus chimiques qui caractérisent la dénutrition continuent également. La cellule survit, mais cette survie est anormale ; car la reconstitution cellulaire n'a pas lieu. C'est une véritable agonie dont on peut retarder les effets, en plongeant le foie, non plus dans de l'eau salée, mais dans du sérum sanguin. La désassimilation est plus lente et l'assimilation n'est pas complètement supprimée. L'autolyse s'en trouve considérablement retardée ; elle ne débute qu'après 60 ou 65 heures.

Launoy, à qui nous devons une étude très intéressante de l'autolyse hépatique, a montré que si on remplace le sérum par le liquide intermicellaire, obtenu par dialyse à travers un tube de collodion, l'autolyse se produira plus vite que dans le sérum normal, mais beaucoup moins vite que dans l'eau salée. On conçoit donc que par des améliorations successives, on arrive à un milieu, permettant à la cellule de survivre indéfiniment et même de se multiplier.

Quand le foie est placé dans les conditions favorables à l'autolyse, on constate tout d'abord une acidification du milieu. Cette modification, très

facilement appréciable au bout de 4 ou 5 heures, est due à la formation d'acide lactique, prenant naissance aux dépens du glycose et, accessoirement, d'acide butyrique ou succinique provenant du dédoublement des graisses ou même du clivage de certaines matières protéiques. C'est à ce moment que le tissu devient rigide et que le liquide exsudé se trouble par coagulation des albumines qu'il renferme.

Le pouvoir coagulant du tissu hépatique, au début de l'autolyse, peut être mis en évidence, comme l'a montré Launoy, en plaçant 1/2 cmc. de foie dans 2 cmc. de lait dégraissé. Après 15 à 20 heures, la caséine se coagule ; c'est le moment où les albumines de l'exsudat se précipitent.

L'action des acides semble complétée par l'intervention d'un *ferment lab autolytique* (*chymosine* de Pkisnew), qui amène une coagulation du tissu comparable à la coagulation du sang retiré des vaisseaux. Elle est seulement plus lente et plus tardive, mais elle peut être considérée comme le premier stade de la digestion.

C'est alors qu'intervient un ferment protéolytique analogue à la pepsine, dont l'action est continuée par une trypsine et par une peptase. Ces différents ferments sont autochtones. Ils prennent naissance dans l'organe lui-même et ne sont pas empruntés à d'autres glandes ni charriés par le sang. La trypsine hépatique ne provient pas du pancréas, comme on avait pu le supposer ; car l'extirpation de cette glande ne modifie en rien les résultats. Elle diffère d'ailleurs de la trypsine pancréatique en ce qu'elle est sans action sur l'albumine musculaire et, si elle attaque le foie cru, elle est incapable d'agir sur le foie cuit.

L'examen histologique permet de constater que l'autolyse débute par le cytoplasme de la cellule. Certains éléments du hyaloplasme sont dissous ; la structure réticulée s'accentue et apparaît de plus en plus nettement. Puis, à un moment, elle s'effondre brusquement en même temps qu'on aperçoit des corps spéciaux, désignés sous le nom de corps myéliniques ou osmio-rubérophiles. C'est alors que les noyaux disparaissent à leur tour. Le dernier stade histologique de l'autolyse est caractérisé par l'achromatose des éléments nucléaires et le développement des corps myéliniques. On a beaucoup discuté sur la nature de ceux-ci. Launoy les considère comme dus à des combinaisons, d'ailleurs instables, entre les produits constitutifs, les produits de transformation autolytique et les enclaves lipoïdes du protoplasma.

La caractéristique chimique de l'autolyse consiste en une série de transformations digestives : le glycogène donne du glycose, qui disparaît après avoir fourni une certaine quantité d'acide lactique. Les albumines se transforment en albumoses, peptones, acides aminés. Ces derniers sont souvent en telle abondance qu'ils peuvent se précipiter. Il n'est pas rare de constater, à la surface d'un foie abandonné à l'autolyse, de petites productions blanchâtres, qu'on prendrait au premier abord pour des moisissures et qui ne sont que des cristaux de tyrosine. La protéolyse est plus ou moins marquée suivant l'état de l'animal dont on étudie le foie. D'après Delaunay elle atteint au bout de 24 heures, de 40 à 50 p. 100 si l'animal est à jeun ;

de 18 à 20 p. 100 si l'animal a été sacrifié en pleine digestion. Dans l'un et l'autre cas, le coefficient d'amino-acidogenèse autolytique s'élève à 60 et 70 p. 100. Il n'est dans la plupart des organes que de 30 à 50 p. 100 ; il atteint 58 p. 100 dans la rate et 65 p. 100 dans l'intestin.

Les acides aminés, attaqués à leur tour, perdent leur groupement aminé. De l'ammoniaque se produit, dont la quantité augmente jusqu'à la 140e heure pour diminuer ensuite, puis augmenter de nouveau.

La quantité des produits azotés non coagulables s'élève en même temps, jusqu'au 10e jour, puis semble rester stationnaire.

Les noyaux, dont l'examen histologique démontre la disparition, sont attaqués par la nucléase hépatique. Les bases pyrimidiques, mises en liberté, se transforment en anhydride carbonique et urée ; les bases puriques donnent successivement de l'hypoxanthine et de la xanthine, puis de l'acide urique qui lui-même disparaîtra peu à peu. C'est le processus que nous avons déjà décrit en parlant des transformations que subissent les nucléines.

Le foie renferme encore un ferment, la créatase, transformant par déshydratation la créatine en créatinine et une créatinase qui décompose ce dernier corps en produits mal connus. Il agit aussi sur l'hémoglobine donnant de l'hémosidérine qui se colore en bleu sous l'influence du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorhydrique. Plus tard, un clivage se produit : le fer s'unit aux acides phosphoriques provenant des nucléines et des lécithines, tandis que la matière colorante qui a perdu son fer donne des pigments analogues à ceux de la bile (W.-H. Brown).

Si les ferments protéolytiques jouent le rôle principal, les lipases interviennent également pour décomposer les graisses neutres et les lécithines et mettre en liberté des acides gras. Ceux-ci contribuent à l'acidification initiale du milieu et forment plus tard des savons ammoniacaux.

Ramond a commencé l'étude des conditions qui peuvent influencer le pouvoir lipasique du foie. Il a reconnu que la formation des acides gras est plus marquée quand le foie reçoit les produits de la sécrétion interne du pancréas ; réciproquement elle diminue après l'extirpation de cette glande. L'ingestion de graisses neutres accélère l'action du foie ; l'injection intra-veineuse de ces mêmes graisses la ralentit : elle est suivie d'une surcharge défavorable au fonctionnement de la glande. C'est ce qu'on observe également chez les obèses. Le foie des chiens fortement adipeux est moins actif que le foie des chiens normaux.

Le pouvoir lipasique diminue encore dans les cas de dégénérescence graisseuse pathologique et, d'une façon générale, dans les infections et intoxications expérimentales. Il est également abaissé dans l'inanition, tandis qu'il augmente sous l'influence de la fatigue.

L'activité du processus autolytique varie dans de nombreuses circonstances.

Le foie des jeunes fœtus résiste longtemps à l'autolyse, ce qu'on attribue à l'absence de glycogène. Au contraire, le foie du nouveau-né s'autolyse très vite. C'est de 1 à 8 jours après la naissance que les transformations se

font avec la plus grande rapidité. Puis le processus se ralentit et, au bout de 1 ou 2 mois, il devient analogue à ce qu'il restera chez l'adulte.

Les conditions dans lesquelles on place l'organe dont on veut suivre les transformations interviennent très nettement. Comme il était facile de le prévoir, l'autolyse se fait plus rapidement dans les organes qui ont été broyés que dans les organes intacts, car le broyage ou la trituration dilacère les tissus et, brisant les cellules, met leur contenu en liberté. On favorise encore l'autolyse en soumettant le tissu à des chocs successifs, en agitant fréquemment le flacon qui le contient.

La difficulté d'éviter l'intervention des germes extérieurs a fait utiliser divers antiseptiques.

Le chloroforme et l'éther rendent de grands services. Ils empêchent la putréfaction et accélèrent l'autolyse sans la troubler notablement. Nous avons fréquemment employé dans le même but l'essence de canelle.

L'oxygène n'empêche pas le processus, mais l'autolyse est plus rapide dans une atmosphère d'acide carbonique. C'est dans la vie anaérobie que les cellules subissent le plus facilement la désorganisation.

On active aussi les transformations en ajoutant au milieu une trace d'acide, acide chlorhydrique, lactique, butyrique ou valérianique. Une petite trace d'alcali favorise également la destruction du tissu. Une dose supérieure à 1 p. 1.000 la retarde.

Certains sels remplissent un rôle important. Les sels de calcium sont extrêmement utiles, et même indispensables, car le tissu hépatique, comme le sang, ne peut se coaguler quand il a été décalcifié. En ajoutant des traces de chlorure de calcium, on favorise l'autolyse. D'autres sels peuvent remplacer les sels de calcium, mais ils agissent moins bien. Ce sont, par ordre décroissant d'activité : les chlorures de strontium, de magnésium et de baryum (Launoy). Comme pour la coagulation du sang, le citrate de soude est l'antagoniste des sels de calcium et entrave ou empêche l'autolyse.

Parmi les autres substances agissant sur l'autolyse, on peut citer les sels de fer : le sulfate et le chlorure ferriques, le lactate de fer, l'hydrate de fer colloïdal favorisent l'autolyse à faible dose et, à haute dose, l'entravent. Il en est de même des sels de manganèse, d'argent et de palladium. L'arsenic retarde la destruction des tissus et le phosphore l'accélère. Ces résultats sont superposables à ceux qu'on observe quand on fait ingérer ces deux substances, puisque la première entrave l'amaigrissement et que la seconde provoque une perte de poids fort rapide.

Les lipoïdes exercent une action favorisante, surtout les lipoïdes du foie. Aussi les foies surchargés de graisse s'autolysent-ils plus rapidement que les foies normaux.

Les extraits d'organes semblent influencer l'autolyse. Ainsi les extraits hépatiques activent l'autolyse pulmonaire. Il y aurait des recherches intéressantes à poursuivre dans cette voie. On y trouverait probablement l'explication de certains faits décrits en pathologie comme des exemples de sympa-

thies morbides et qui sont dus peut-être au retentissement d'organes altérés sur les organes sains.

Il serait fort important de déterminer l'influence des processus morbides sur la rapidité de l'autolyse et sur les modifications histologiques et chimiques que subit le tissu. Peu de recherches ont été poursuivies dans cette voie. Nous citerons seulement celles de Garnier, qui a étudié comparativement le foie de lapins normaux et de lapins qui avaient reçu deux jours auparavant de la toxine diphtérique. L'intoxication diphtérique a retardé la liquéfaction du tissu ; au bout de 16 jours, le foie malade avait rejeté moins de liquide que le foie normal après 48 heures.

A. Robin et Bournigault ont analysé comparativement le foie d'un homme passé par les armes et autopsié 2 heures après la mort et le foie d'un homme mort accidentellement et autopsié au bout de 24 heures. Ils ont constaté que l'azote et le soufre solubles augmentent, aux dépens de l'azote et du soufre insolubles. L'augmentation du soufre sulfurique indique des phénomènes d'oxydation.

La toxicité des produits autolytiques. — On admet généralement que l'autolyse met en liberté des produits toxiques. Quelques expériences semblent confirmer cette conception.

Jacoby pratique la ligature temporaire de l'artère hépatique et de la veine porte. Quand il lève l'obstacle, la circulation se rétablit et l'animal succombe rapidement. La ligature des vaisseaux qui se rendent à un lobe hépatique donne naissance à des produits autolytiques qui entraînent la mort en 36 heures environ.

C'est seulement au stade initial que les produits autolytiques exercent une action aussi grave. En étudiant les extraits d'un foie laissé à l'autolyse, on constate que la toxicité diminue à mesure que le processus se prolonge. Nous sommes ainsi conduits à rechercher le pouvoir toxique des extraits hépatiques frais et autolysés.

On sait que tous les extraits de tissus, préparés par macération à froid, sont toxiques. Injectés dans les veines, ils produisent des accidents graves et finissent par entraîner la mort. Le plus toxique semble être le poumon : il suffit d'injecter à un lapin par kilogramme de son poids l'extrait de 0 gr. 05 pour le voir succomber en quelques secondes. Vient ensuite le foie dont il faut introduire 16 à 20 grammes par kilo. Le muscle est beaucoup moins toxique, la dose mortelle atteignant 95 à 100 grammes.

La toxicité des extraits préparés à froid tient aux substances protéiques, c'est dire qu'elle diminue par le chauffage. Si on les fait simplement bouillir, on obtient un liquide fort peu actif : il faut dans ces conditions pour entraîner la mort injecter l'extrait de 167 grammes de foie (Bouchard). Mais si on soumet le tissu à un chauffage plus intense et plus prolongé, on obtiendra un extrait bien plus actif, tuant à la dose de 41 grammes.

Ces dernières expériences démontrent que la toxicité des extraits hépatiques, comme d'ailleurs de la plupart des extraits d'organes, dépend des

matières protéiques. Celles-ci se coagulent rapidement après la mort. Aussi l'autolyse diminue-t-elle la toxicité.

Au bout de huit jours, une dose d'extrait correspondant à 35 ou 36 gr.

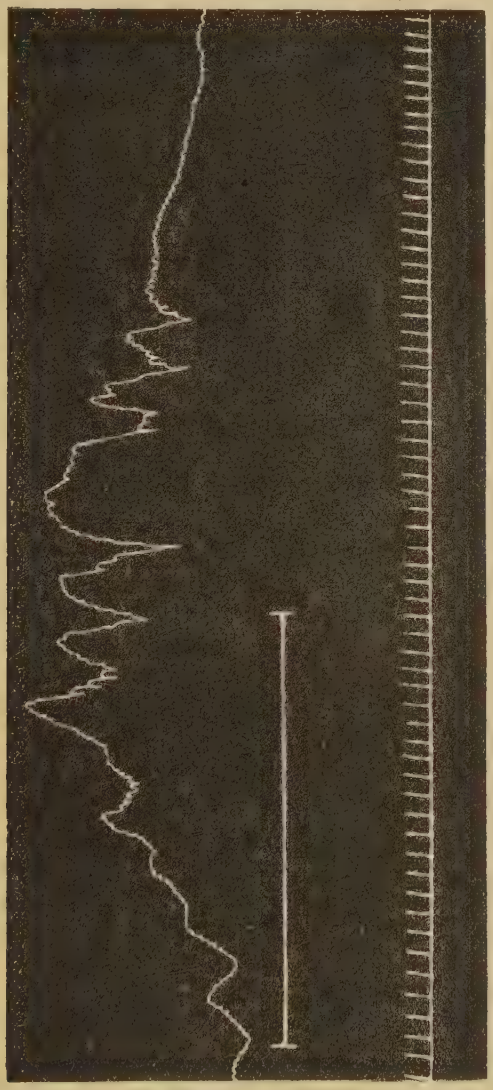


Fig. 8. — Lapin. Injection intra-veineuse de 4 cmc. d'extrait de tissu hépatique autolysé, correspondant à 1 gr. 6 du tissu primitif (1).

de tissu hépatique ne provoque pas de troubles notables, alors qu'une dose moitié moindre de tissu frais détermine la mort.

Cependant les produits autolytiques ne sont pas dépourvus de toute

(1) Dans ce tracé, la ligne supérieure est fournie par un manomètre inscripteur mis en rapport avec une artère. Le trait horizontal sous-jacent indique la durée de l'injection. La ligne inférieure donne le temps compté en secondes.

influence. Ceux du foie, comme ceux du poumon, exercent sur la pression une action très marquée.

La figure 8 montre les variations de la pression observées chez un lapin ayant reçu par kilogramme de son poids l'extrait de 1 gr. 6 de tissu hépatique, abandonné pendant huit jours à l'autolyse. La pression s'est élevée de 114 à 173 mm., c'est-à-dire de 59 mm. et n'est revenue à la normale qu'au bout de 70 secondes.

En précipitant l'autolysat par l'alcool on constate que la substance active est soluble dans ce liquide et traverse la membrane du dialyseur. Le liquide dialysé agit même plus énergiquement que l'extrait total ; l'élévation de la pression est plus marquée et plus durable et le tracé indique deux phénomènes, un ralentissement des battements cardiaques et un renforcement des oscillations systodiastoliques, qui semblent traduire une participation du pneumogastrique.

Les produits autolytiques exercent une action assez curieuse sur les sécrétions : ils provoquent une production de salive tellement abondante que ce liquide s'écoule en grande quantité en dehors de la bouche. Le même phénomène s'observe d'ailleurs avec les décoctions de foie ou avec les produits d'hydrolyse. Au contraire la sécrétion rénale est diminuée ; dans une expérience, j'ai recueilli comparativement les urines de deux lapins qui reçurent, à 4 jours d'intervalle, le premier 60 et 80 cmc. d'eau salée isotonique, le second 60 et 80 cmc. d'eau salée contenant l'extrait de 10 à 13 gr. d'un foie conservé pendant 8 jours à l'étuve. Le premier émit en 6 jours 896 cmc. d'urine, soit une moyenne quotidienne de 149 ; le second émit 229 cmc., soit 38 cmc. par jour. La quantité d'urée était de 1,88 en moyenne par jour chez l'animal témoin, ce qui fait 12,6 par litre, avec des variations légères d'un échantillon à l'autre : 7 à 14. L'animal qui recevait le tissu autolysé, excréta par jour une moyenne de 0 gr. 72 d'urée, ce qui fait 18 gr. 9 p. 1.000, avec des variations très grandes, la proportion pouvant tomber à 4 p. 1.000, ou s'élever à 48 et même 70. L'extrait autolytique du foie produit donc des modifications curieuses dans l'élimination de l'urine et de l'urée. L'oligurie, qu'on n'observe pas après les injections d'extraits autolytiques du rein, explique peut-être la diminution de la sécrétion urinaire au cours de certaines affections hépatiques et la rétention aqueuse qui en est la conséquence.

Produits hydrolytiques du foie. — Il m'a semblé intéressant de compléter l'étude de l'action exercée par les produits autolytiques du foie, en recherchant les effets que peuvent déterminer les extraits obtenus par hydrolyse.

J'ai pratiqué deux séries de recherches ; dans l'une l'hydrolyse a été obtenue par l'acide sulfurique, dans l'autre par la baryte.

Avec 2 p. 100 d'acide, on obtient des liquides toxiques, riches en peptones ; en augmentant la proportion d'acide, les peptones sont attaquées et diminuent. Si on emploie une dilution à 15 p. 100, il ne reste plus que des produits abiurétiques. La dose mortelle qui était primitivement de 5 cmc. par kilogramme contenant 0 gr. 945 de matières solides, monte à 58 cmc. don-

nant 7 gr. 512 de résidu sec; en même temps les effets se modifient : les extraits riches en peptones sont, comme on pouvait s'y attendre, fortement hypotenseurs : les extraits abiurétiques n'agissent pas sur la pression.

L'hydrolyse par la baryte donne des résultats plus intéressants. Après qu'on les a débarrassés des peptones, on peut en extraire des produits qui agissent à la fois sur le sympathique pour amener une vaso-constriction et sur le pneumogastrique pour déterminer un abaissement de pression, dont l'effet l'emporte sur l'action hypertensive de la constriction vasculaire. On arrive encore à extraire un produit qui a la propriété d'agir sur le cœur sans exercer d'action hypotensive : il détermine une bradycardie d'origine sinusale comme on peut le constater par l'électro-cardiographie. Le nombre des battements peut tomber chez le lapin de 200 à 50 et même 40 à la minute; dans un cas il n'était que de 28. En même temps l'amplitude des systoles monte de 2 ou 3 mm. à 15 et 20. Les effets sont analogues chez le chien.

Une question se pose, qui reparaît chaque fois qu'on étudie les substances cardio-vasculaires contenues dans les tissus et les organes. Il faut se demander, en effet, si, dans les conditions normales ou pathologiques, les produits, dont l'expérimentation démontre l'activité, passent dans la circulation et s'ils vont actionner le cœur et les vaisseaux. Les résultats obtenus avec les extraits de tissus autolysés tendent à faire donner une réponse affirmative ; il est bien évident que la désassimilation libère constamment des substances analogues à celles qui se dégagent au cours de l'autolyse; mais la quantité qui se déverse dans le sang doit être minime, et on est en droit d'émettre des doutes sur leur influence. C'est l'objection qui renaît chaque fois qu'on apporte des résultats relatifs aux sécrétions internes. Il est possible, d'ailleurs, que les divers états pathologiques libèrent une plus grande quantité de produits autolytiques dont l'intervention expliquerait certains troubles morbides. Il serait encore intéressant de déterminer quelle influence les altérations du foie exercent sur la formation et l'exode des substances cardio-vasculaires.

Ce qui semble établir que des substances agissant sur le cœur sont constamment élaborées par le foie, c'est que divers savants en ont démontré l'existence soit en injectant des liquides de perfusion (1), soit en utilisant des extraits hépatiques (2). Ceux-ci renferment une substance hypotensive, soluble dans l'éther et qui semble distincte de l'histamine et de la choline.

Mc Donald et Burnett (3) ont également réussi à extraire du foie une substance hypotensive. D'après Stoland Smooth (4), les sels de guanidine amènent

(1) L. Ascher, Ueber die chemische Regulierung des Herzeschlogs durch die Leber. *Archiv f. gesammte Phys.*, 1925, CCIX, 605.

(2) E. James, N. B. Langhton and Bruce Macallum, Studies on the control of blood presure with hepatic extract. *Amer. Journal of Physiology*, 1926, LXXV, 392.

(3) W. J. Mc Donald and J. C. Burnett, The effect of liver extracts on blood pressure. *Boston med. Surg. Journal*, 1926, CXCIV, 381-388.

(4) O. Stoland Smooth, Muscle reaction to guanidine and liver extract, *Am. J. Physiol.*, 1926, LXXVI, 213-214.

une augmentation soutenue de la pression artérielle, qui diminue sous l'influence des extraits hépatiques. Ceux-ci font disparaître les contractures toniques qu'on observe sur l'utérus et le jéjunum du lapin et du cobaye, plongés dans une solution contenant du carbonate de guanidine.

L'effet des extraits hépatiques est annihilé par les extraits pituitaires.

L'étude des produits autolytiques et de leur action sur l'organisme est à peine ébauchée; nous ne savons pas exactement quelle est leur importance en l'état physiologique, et nous ne faisons qu'entrevoir leur intervention dans les états morbides. Mais déjà des problèmes sont soulevés, dont il sera intéressant de poursuivre la solution. Bien des troubles cardiaques observés au cours des affections hépatiques sont mis sur le compte des actions réflexes : les variations de la pression artérielle, l'accélération ou le ralentissement des battements du cœur sont généralement attribués à des excitations du sympathique ou du pneumogastrique. On peut se demander s'ils ne relèvent pas de l'action des produits autolytiques agissant directement ou indirectement par l'intermédiaire du système nerveux. La question est d'autant plus intéressante qu'elle se pose pour la plupart des organes. Il est actuellement impossible de la résoudre; mais c'est déjà beaucoup d'avoir pu établir les termes du problème.

XVI

RÉGÉNÉRATION DU FOIE

Extirpation partielle et régénération du foie. — Si le foie est indispensable au maintien de la vie, son parenchyme est tellement développé qu'on peut, sans trop d'inconvénient, en réséquer une assez forte proportion. De même qu'on supporte l'extirpation d'un rein ou d'un poumon, on résiste à la suppression de la moitié du foie. Cor, Ponfick furent les premiers à montrer que les Mammifères, chiens et lapins, survivent, alors qu'on a réséqué la moitié et même les deux tiers de la glande hépatique. A la suite de l'opération se produit une congestion intense de l'organe. Dès la trentième heure, l'examen histologique révèle une caryocinèse diffuse. La régénération se fait rapidement. Après 5 jours une partie du foie est reproduite et, au bout de six semaines, la réparation est complète. Chez quelques animaux l'organe s'hypertrophie et devient plus volumineux qu'avant l'opération.

L'étude du processus histologique qui assure la reproduction du foie a été poursuivie par de nombreux savants (1). Opérant sur des lapins, Garnot extirpe de 15 à 30 grammes de tissu hépatique. De 10 à 30 jours après l'opération, il trouve que la glande a repris, à peu de chose près, son poids

(1) On trouvera la bibliographie dans le récent travail de G. Massenti, Sulla rigenerazione del fegato. *Archivio di Science biologiche*, Napoli, 1924, VI, 371-394.

normal. Il s'est produit, non pas une régénération des lobes extirpés, mais une hyperplasie diffuse. La glande est gonflée et de consistance un peu molle. L'examen histologique montre une intense prolifération cellulaire. Beaucoup de noyaux sont divisés en deux, mais c'est une division directe sans caryocinèse.

L'expérimentation a permis encore d'étudier la réparation des lésions hépatiques. De la fibrine s'épanche dans la plaie ; les cellules voisines du traumatisme sont nécrosées, puis une prolifération locale se produit aboutissant parfois à de l'hyperplasie. Si on injecte en un point du phénol, de manière à produire un foyer de nécrose aseptique, on observe une évolution analogue. C'est d'ailleurs un phénomène banal : comme l'a montré Gouget, toute altération hépatique entraîne des proliférations intenses, rapides et étendues.

Les recherches de Massenti, confirmant et complétant celles de Carnot, ont montré que la régénération du foie est assez limitée : elle est entravée par le tissu cicatriciel qui ne tarde pas à se développer. Si la glande retrouve et dépasse même le volume normal, c'est à cause d'une hyperplasie des parties saines. Celle-ci semble due à une division caryocinétique des cellules ; dans les parties en régénération on observe une division directe. Des travées cellulaires se développent aux dépens des cellules hépatiques, en même temps que se produisent des néo-canalicules biliaires. On observe des formes de transition entre les cellules hépatiques et les cellules biliaires. D'après Ribbert, les cellules du foie se transformeraient en cellules canaliculaires. Massenti pense que l'évolution inverse se produit.

Dans les opérations expérimentales, les traumatismes sont localisés. Dans les blessures par armes à feu, des délabrements se produisent beaucoup plus profonds, ayant souvent des conséquences fatales. Okinczyc et Nanta ont insisté sur la gravité des plaies du foie. Le malade est atteint de choc : sa température monte à 40° et 41°, alors même qu'aucune infection ne se développe. La prostration est absolue et le tableau clinique est souvent complété par des vomissements de sang noir. Même quand on intervient, la mortalité est très élevée. Sur 13 blessés opérés peu de temps après le traumatisme, 9 succombèrent.

L'examen histologique montre des altérations cellulaires s'étendant en profondeur sur 6 ou 8 cm. Le tissu est infiltré de sang ; les cellules sont dissociées et détruites ; les noyaux irréguliers et pycnotiques ; le protoplasme est atteint de dégénérescence trouble, de nécrose de coagulation, de nécrose acidophile. Ces lésions sont surtout marquées près du point traumatisé. Mais, même à 4 et 5 cm. de la plaie, on trouve des cellules claires dont le rôle fonctionnel est aboli. En entravant le fonctionnement de la glande et en libérant une forte quantité de produits cellulaires, les altérations hépatiques expliquent la gravité de l'état général et le mécanisme de la mort.

Ces faits complètent ce que nous apprend l'expérimentation. Ils sont heureusement exceptionnels. Ce qu'on observe le plus souvent, ce sont des lésions localisées, n'empêchant pas les régénérations cellulaires. Il s'en pro-

duit d'ailleurs en dehors des traumatismes. Si, comme l'a fait Ehrhardt, on lie une branche de la veine porte, on détermine une atrophie du lobe correspondant ; mais le reste de la glande s'hypertrophie. Il y a formation de cylindres cellulaires rappelant les cylindres de la vie embryonnaire et aboutissant à la production de groupements nodulaires nouveaux.

Ces faits expérimentaux sont d'autant plus intéressants qu'ils cadrent parfaitement avec les observations cliniques.

Hanot a eu le mérite d'insister sur les proliférations cellulaires qui se produisent dans tous les cas de processus destructifs, compensant et au delà la perte du tissu hépatique ; il en montra le développement dans le kyste hydatique, la tuberculose du foie, le paludisme et même le cancer. Il en révéla la présence dans la cirrhose atrophique et il insista sur l'importance des néoformations compensatrices dans la cirrhose hypertrophique alcoolique. Il arriva ainsi à cette conclusion, complètement vérifiée par les faits : le pronostic dépend, non pas du même parenchyme qui a disparu, mais du parenchyme qui reste.

Dans l'atrophie jaune aiguë du foie, on trouve beaucoup de cellules en caryocinèse et on observe des néo-canalicules biliaires qui sont considérés par certains histologistes comme pouvant donner naissance à des cellules hépatiques.

L'étude histologique doit être complétée, autant que possible, par la recherche des troubles fonctionnels consécutifs aux lésions traumatiques du foie.

Lujkanow a constaté que la résection partielle de la glande ne provoque que peu de troubles. Pendant les deux ou trois premières heures qui suivent l'opération, la sécrétion biliaire est fortement diminuée, puis elle reprend ses caractères normaux. D'après Meister, l'azote urinaire diminue en même temps que s'abaisse le rapport de l'azote uréique à l'azote total. Il y a simultanément augmentation des matières extractives et du rapport de l'azote des matières extractives à l'azote total.

Quand l'extirpation est étendue, la mort survient dans un temps qui varie de 8 à 14 heures ; mais d'après Massius, la survie peut être de quelques jours quand on injecte aux animaux de l'extrait glycériné ou de l'extrait aqueux de tissu hépatique.

Si la résection partielle du foie, quand elle ne dépasse pas 70 à 75 p. 100 de la totalité de la glande, est bien supportée et n'entraîne pas d'insuffisance, c'est que la régénération est rapide. Quand on opère sur des chiens auxquels on a pratiqué au préalable une fistule d'Eck, la réparation est ralentie et quelquefois ne peut se produire. Sur des animaux ainsi préparés, Mann et Magath extirpent les lobes droit et gauche, représentant 70 p. 100 de la glande et ne laissent que les lobes médians. Ils provoquent ainsi une insuffisance hépatique incomplète, mais durable. Les animaux maigrissent et s'affaiblissent ; ils n'ont plus d'appétit ; la glycémie diminue ; l'acide urique augmente dans les urines. A la longue les accidents rétrocèdent parce qu'une certaine régénération finit par se produire.

L'extirpation partielle du foie modifie encore le sérum et lui confère des propriétés globulicides (Massius). Ce résultat cadre avec les observations cliniques. Maragliano a constaté que, dans les maladies du foie, dans l'hépatite interstitielle par exemple, le sérum sanguin devient capable de détruire énergiquement les globules rouges.

Les recherches de Carnot ont mis en évidence une propriété extrêmement importante du sérum. Si on injecte à des animaux neufs 6 à 20 cmc. du sérum prélevé sur des animaux qui ont subi la résection partielle du foie, on observe une hyperplasie diffuse de la glande hépatique. Le sérum acquiert ainsi des propriétés cytopoiétiques extrêmement marquées. Poursuivant l'étude de la question, Carnot a constaté que les extraits aqueux du foie en régénération produisent le même effet. On peut d'ailleurs obtenir un résultat analogue en injectant la poudre desséchée de foie provenant de fœtus de porc ou de veau. Les organes en croissance ou en régénération stimulent les proliférations cellulaires. Celles-ci se traduisent par une hyperplasie diffuse. Les cellules se multiplient et deviennent parfois si nombreuses qu'elles sont comprimées et tassées ; elles renferment deux et même trois noyaux, mais c'est une reproduction par division directe ; les figures caryocinétiques sont exceptionnelles.

XVII

EXTIRPATION TOTALE DU FOIE

Pour étudier la physiologie d'un organe, il est une méthode qui fournit de précieux renseignements et qui, depuis Galien, est fréquemment utilisée : c'est l'extirpation complète. Par ce procédé, Galien établit que l'urine est sécrétée par les reins et non pas, comme on l'avait cru avant lui, par la vessie. Il était donc indiqué de rechercher ce que deviennent les animaux auxquels on enlève le foie. Pendant longtemps, l'expérience ne put être réalisée sur des Mammifères, parce que la ligature préalable de la veine porte, indispensable à l'exécution de l'opération, suffisait à entraîner une mort rapide.

On a commencé par opérer sur les Batraciens, dont le système porte hépatique est, on se le rappelle, largement anastomosé avec le système porte rénal et avec la veine abdominale. L'extirpation du foie n'entraîne pas la mort immédiate. Mais la survie a été diversement appréciée : tandis que Moleschott l'évalue à 2 ou 3 semaines, la plupart des physiologistes, avec J. Muller et Kunde, soutiennent qu'elle ne dépasse pas 3 ou 4 jours.

Les nombreuses expériences que j'ai faites ont établi que, si les animaux opérés sont placés dans de l'eau stagnante, ils succombent rapidement, en 3 ou 4 jours environ : dans l'eau courante, ils survivent 15 ou 16 jours et parfois même 20. L'eau courante agit en favorisant la respiration cutanée et en entravant l'auto-intoxication. Le foie étant supprimé, les poisons doivent être rejetés en excès par l'urine et par les glandes cutanées. Chez l'animal

qui est placé dans de l'eau stagnante, la résorption de ces produits se fait constamment et vient hâter la terminaison fatale.

Cette survie assez longue a permis de faire des recherches sur la sécrétion biliaire, la glycogénie et la glycosurie, sur la production de l'urée, sur les transformations des substances toxiques et sur le rôle du foie dans le métabolisme de l'eau : l'hépatectomie est suivie d'une infiltration aqueuse, souvent énorme, au moins quand on a opéré sur des grenouilles d'hiver. Toutes ces recherches, pour intéressantes qu'elles fussent, n'ont fait que confirmer ce qui avait été établi par d'autres méthodes.

Chez les Oiseaux, l'extirpation du foie est rendue possible par les anastomoses, qui permettent au sang de la veine porte, préalablement liée, de passer dans la veine cave. La survie est relativement longue : 9 à 12 heures, parfois même 20 heures. On a pu ainsi, comme nous l'avons indiqué, faire des observations intéressantes sur l'évolution des matières azotées, la formation de l'acide urique et la production des pigments biliaires.

Si les Oiseaux succombent bien plus rapidement que les Batraciens, c'est évidemment en raison de l'intensité de leurs échanges nutritifs.

Lorsque l'opération de la fistule porto-cave fut entrée dans la pratique courante des laboratoires de physiologie, on reprit l'étude des effets produits par l'extirpation du foie. L'opération préliminaire empêche l'accumulation du sang dans le système porte et met l'animal à peu près dans la même situation que les Oiseaux. Les expériences de Pawlow et ses collaborateurs, de Salaskin et Zaleski, celles fort intéressantes de A. Perroncito (1) donnèrent des survies de 3 à 6 heures et même 8 heures.

Mann et Magath (2) ont perfectionné le procédé opératoire. Ils pratiquent une fistule porto-cave ; mais au lieu de fermer la veine porte, ils jettent une ligature sur la veine cave, en avant des veines hépatiques. La totalité du sang de la veine cave et la plus grande partie du sang de la veine porte passent par les collatérales dont les principales sont les azygos et les mammaire internes. Quand l'animal est remis de l'opération et que la circulation nouvelle est bien établie, on peut extirper facilement le foie dans sa totalité, sans être forcé d'en laisser la portion qui adhère intimement à la veine cave. L'opération se trouve ainsi mieux réglée. Mais la survie est sensiblement la même de 2 à 11 heures.

Quand l'animal sort du sommeil anesthésique, l'anesthésie ayant été pratiquée à l'éther, l'état général paraît assez bon. L'animal se relève et boit, fait quelques pas, manifeste une certaine vivacité. Puis des accidents éclatent qui se terminent rapidement par la mort. C'est d'abord une sorte de fatigue musculaire, l'animal titube, il se couche, inerte et somnolent. A cette première période de coma placide succède une période d'hyperexcitabilité musculaire. Un bruit un peu intense, un choc sur la table où repose le sujet,

(1) A. Perroncito, Sulla estirpaziona del fegato. *La Riforma Medica*, 1920, XXXVI, n. 37.

(2) F. C. Mann and Th. B. Magath, Studies on the physiologic of the Liver. *Arch. of int. Med.*, 15 février 1923, XXXI, 797. — F. C. Mann, Modified physiologic processes following total removal of the liver. *The Journal of American med. Association*, 7 nov. 1925, 1472.

provoquent une secousse brusque. Puis surviennent des tressaillements musculaires spontanés, parfois des convulsions. Les mouvements respiratoires sont accélérés pendant toute la période post-opératoire; à la fin ils sont assez souvent ralentis et irréguliers et prennent parfois un type périodique plus ou moins semblable à celui de Cheyne-Stokes. Les mouvements du cœur, d'abord augmentés de fréquence, reviennent bientôt à un chiffre voisin de la normale ; ils continuent encore, assez longtemps, après l'arrêt de la respiration. La température, abaissée d'après A. Perroncito, reste normale, d'après Mann et Magath, jusqu'à la période comateuse. La sécrétion urinaire est le plus souvent diminuée.

Par quel mécanisme l'extirpation du foie amène-t-elle la mort, en provoquant ce tableau symptomatique assez spécial ?

Pawlow invoquait l'accumulation du carbamate d'ammonium, Salaskin et Zaleski pensent qu'il se produit une intoxication acide.

Les analyses des urines démontrent, en effet, un trouble profond dans l'élaboration de la matière azotée. Voici, par exemple, les chiffres trouvés par Perroncito dans une de ses expériences. Le chien, qui pesait 11 kgr., avait survécu 6 heures 40 minutes. Il avait émis 28 cmc. d'urine qui contenaient :

	Grammes	Rapport p. 100 N total.
N total	0,3523	»
— uréique	0,2743	77,82
— ammoniacal	0,0291	8,25
— de la créatinine	0,0121	3,43
— de l'acide urique	0,0135	3,84
— des acides aminés . . .	0,0053	1,52
Acidité totale		94,86

NaOH N/10 = 9 cmc. 54

Dans les analyses des autres expérimentateurs la proportion d'azote ammoniacal a été plus élevée; elle peut atteindre 50 p. 100 d'après Mann et Magath.

L'urée diminue dans le sang : Perroncito en a trouvé 0 gr. 028 et 0,017. Par contre, l'acide urique augmente et atteint 0,054 et 0,067 p. 1.000. Ces chiffres sont d'autant plus intéressants que l'acide urique n'est rejeté qu'à l'état de trace dans l'urine du chien normal et parfois fait complètement défaut. Ce résultat concorde avec ce que faisaient prévoir les recherches sur les ferments uricolytiques du foie.

L'azote résiduel et les acides aminés sont augmentés, mais dans une faible proportion.

Contrairement à ce qu'on avait pu supposer, on ne constate pas d'acidose. Perroncito n'a trouvé dans l'urine ni acétone ni acide β oxybutyrique. Mann et Magath ont constaté que le *p*H reste normal. D'après les mêmes expérimentateurs, le temps de coagulation du sang ne varie pas ; la proportion de fibrinogène ne subit pas de diminution.

En somme, l'élaboration des matières azotées, tout en étant troublée,

n'est pas suffisamment anormale pour expliquer les divers accidents ni la terminaison fatale.

Les recherches de Mann et Magath ont eu le mérite de nous donner l'explication des troubles que nous avons exposés. Les accidents et la mort doivent être attribués à la suppression du grand réservoir de glycogène et à la diminution progressive du glycose contenu dans le sang. Les accidents éclatent quand la proportion de sucre est entre 0,6 et 0,4 p. 1.000, et, quand elle est tombée à 0,3, la mort survient. Les dosages faits sur des échantillons de muscles prélevés pendant l'opération et aussitôt après la mort, indiquent une diminution du glycogène de 50 p. 100.

Ce qui confirme le rapport entre l'abaissement de la glycémie et le développement des accidents, c'est que ceux-ci rétrocèdent si on injecte du glycose dans les veines ; si on introduit de 0,25 à 0,50 de glycose par kilo, l'animal se redresse et, en moins d'une minute, a repris un aspect normal. La pression remonte ; le cœur se régularise ; la respiration reprend un rythme régulier ; le quotient respiratoire se relève. Tant que le cœur n'a pas cessé de battre, on peut ranimer le chien. Mais l'effet n'est pas durable. Les accidents reprennent après un temps variable pour se dissiper sous l'influence d'une nouvelle introduction de glycose. Cependant l'effet thérapeutique du glycose s'épuise à la longue et l'animal finit par succomber. Mais la survie atteint 19 et 20 heures, alors que les animaux non traités meurent en moyenne au bout de 6 ou 7 heures.

Les autres substances essayées, y compris les divers sucres ne produisent pas les mêmes effets. Les injections de levulose prolongent la vie, à la condition de les répéter fréquemment. Encore est-il que l'animal ne se remet pas aussi bien qu'après les injections de glycose.

Ces résultats permettent de conclure que la suppression du foie équivaut à la suppression du grand réservoir des hydrates de carbone. La transformation du glycogène contenu dans les muscles est trop lente pour subvenir aux besoins de l'organisme. Aussi quand le taux du sucre a suffisamment baissé, des accidents éclatent. Le fonctionnement du système nerveux, particulièrement sensible à la baisse glycémique, peut se rétablir quand on injecte du glycose dans les veines jusqu'au moment où une auto-intoxication, développée en dehors des troubles glycogéniques, vient mettre un terme définitif à la survie.

Le pancréas étant le collaborateur du foie, il était intéressant de rechercher ce que ferait l'extirpation du foie sur des animaux dépancréatés. Si on enlève simultanément les deux glandes, les effets sont analogues à ceux que produit la simple ablation du foie. Si on enlève le foie 24 ou 48 heures après le pancréas, la glycémie, de 2 à 4 fois supérieure à la normale, tombe plus rapidement et les accidents se manifestent plus vite, alors que la quantité du sucre contenu dans le sang est encore assez élevée : les injections de glycose produisent moins d'effet et la mort survient plus rapidement.

Si l'intervalle entre les deux opérations est de 48 à 96 heures, la glycémie quadruplée ou quintuplée, subit une chute rapide et, moins de deux heures

après l'opération, alors que le taux du glycose est égal ou même supérieur à la normale, les accidents éclatent que les injections de sucre améliorent à peine. Au delà de 96 heures, l'observation devient impossible, car les animaux tombent dans le coma dès la fin de l'opération.

Ces divers résultats mettent en évidence le rôle du foie dans le développement du diabète pancréatique et démontrent l'importance des sécrétions internes du pancréas dans l'utilisation du sucre par les tissus.

Dans quelques expériences, on étudia l'influence de l'insuline, qui produisit une chute glycémique beaucoup plus rapide que l'hépatectomie. L'abaissement du taux du sucre succède à l'injection de l'insuline, après comme avant l'ablation du foie. Ce résultat est intéressant, puisque l'injection d'insuline chez l'animal dépancréaté a pour résultat d'augmenter le glycogène du foie. Il faut admettre que l'insuline provoque une forte consommation de sucre par les tissus en dehors de toute influence hépatique.

Les expériences de Mann et de ses collaborateurs ont encore permis de fixer certains points controversés de la physiologie hépatique. Elles tendent à faire admettre que le foie est le principal formateur de l'urée. Chez les animaux privés de foie et de rein l'urée se maintient au taux normal, elle baisse à la fin, car il en passe dans les vomissements ; si les reins sont restés en place, l'urine entraîne l'urée et, comme il ne s'en reproduit plus, la proportion diminue rapidement. En même temps les acides aminés, que le foie ne transforme plus en urée, augmentent dans le sang. L'acide urique augmente aussi, le foie étant le principal transformateur de ce corps. Mann a fait encore des constatations tendant à démontrer que le foie ne fait que rejeter le pigment biliaire. Nous avons déjà exposé la question et nous avons discuté les objections qu'on lui a faites en parlant de la bilirubine.

Avant les remarquables travaux qui ont permis d'étudier les effets de l'ablation totale du foie, on avait essayé de supprimer fonctionnellement cette glande, par l'emploi des substances toxiques. On a eu recours, le plus souvent, au phosphore, mais on a pu utiliser dans le même but le chloroforme.

Les résultats ne sont pas semblables, les cellules profondément lésées, continuent à fonctionner, elles fonctionnent mal, mais elles fonctionnent ; ausssi n'observe-t-on pas les mêmes troubles ; l'hypoglycémie si remarquable après l'extirpation du foie fait défaut ou est peu marquée. On constate seulement une augmentation de l'acide urique et des acides aminés, et un abaissement de l'urée.

Quand on injecte dans les voies biliaires une dilution d'acide acétique, on provoque une nécrose massive des cellules hépatiques. Le phénomène le plus caractéristique est une diminution énorme de la température : après l'extirpation du foie, l'hypothermie est nulle ou peu marquée.

Ainsi sont mises en évidence des différences fort curieuses entre les effets produits par l'ablation du foie et ceux consécutifs aux lésions, même étendues des cellules.

XVIII

PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DU FOIE

Sérums cytolytiques. — On a pensé qu'on arriverait à des suppressions fonctionnelles par l'emploi des sérums cytolytiques. La méthode consiste essentiellement à injecter dans l'organisme d'un animal l'émulsion d'un organe d'un autre animal appartenant à une espèce différente. L'organisme réagit par la formation d'anticorps. Plus les espèces sur lesquelles on opère sont éloignées, plus les résultats sont nets. On prend, par exemple, du foie de chien ; on le réduit en bouillie et on en introduit une certaine quantité dans le péritoine d'un lapin ou, ce qui est préférable, d'un canard. L'animal produit des anticorps cytolytiques. Son sérum, injecté à des chiens normaux, aux doses minimes de 2 à 4 cmc., provoque une dégénérescence aiguë du foie, entraînant rapidement la mort. C'est ce qui résulte de nombreuses expériences parmi lesquelles il convient de mentionner celles de Delezenne.

Malheureusement les sérums ainsi préparés ne sont pas absolument spécifiques; ils lèsent d'autres organes et spécialement le rein. Réciproquement, les sérums néphrotoxiques lèsent le foie. Ces effets complexes ont été attribués au sang que les organes renferment (Pearse). Il faut donc commencer par un lavage préalable. C'est ce qu'ont fait Bierry, Pettit et Schæffer : ils ont utilisé soit les extraits d'organes lavés, soit les nucléoprotéides. Les altérations n'ont pas encore été nettement spécifiques : bien que prédominant sur le foie, elles n'épargnaient pas le rein. Ce qui est encore plus grave, c'est que les nucléoprotéides extraites de la levure de bière jouissent de propriétés analogues. On voit donc que la méthode est loin de donner les résultats qu'on en espérait.

Cirrhoses expérimentales. — Un grand nombre d'expérimentateurs se sont proposé de reproduire chez les animaux des cirrhoses analogues à celles qu'on observe chez l'homme. La tentative était d'autant plus justifiée que les animaux ne sont pas à l'abri de ces affections. On les observe surtout à la suite d'alimentations défectueuses. On a décrit chez le mouton, sous le nom de *lupinose*, une affection qui sévit dans l'Allemagne du Nord. Elle est due à une substance toxique assez mal définie, qu'on trouve dans les fruits, les gousses et les graines du lupin et dont on peut attribuer la production à des altérations microbiennes. Ingérés à haute dose, les lupins amènent une hépatite aiguë rapidement mortelle. Les animaux succombent en 4 ou 5 jours avec des symptômes rappelant ceux de l'ictère grave et l'autopsie révèle une atrophie du foie, qui est mou, friable, jaune avec dégénérescence graisseuse des cellules. Si le poison est ingéré à moindre dose, on observe le développement d'une hépatite interstitielle, caractérisée par de l'amaigrissement,

de l'ascite et une hypertrophie de la rate. Le foie est petit, dur, irrégulier.

Le cheval peut être atteint de lupinose, mais chez lui l'évolution est celle d'un ictère bénin. Au contraire, l'ingestion du trèfle hybride altéré produit un ictère aigu mortel. On observe encore des ictères graves après ingestion de drèches, ou d'herbes provenant de pâturages inondés.

On a décrit sous le nom de « Maladie de Schweisberg », localité de la Hesse où on l'observa pour la première fois, une affection du cheval, qui est due à l'ingestion de plantes altérées et qui sévit parfois sous forme d'enzootie dans les pays tourbeux et marécageux. Elle se caractérise par des troubles abdominaux, un léger ictère, de l'amaigrissement, des œdèmes et de l'ascite. La mort survient au bout de quelques mois, de 2 à 8 ou 9, et l'autopsie montre de la cirrhose et, en même temps, une dégénérescence graisseuse des cellules.

Le chien peut, lui aussi, être atteint de cirrhose atrophique ou hypertrophique, avec ascite et anasarque ; mais ces affections sont rares.

Tous ces faits semblent démontrer que chez les animaux la cirrhose est due à l'ingestion d'aliments avariés ; ceux-ci altèrent les cellules hépatiques, y provoquant diverses lésions, le plus souvent des dégénérescences graisseuses. Si l'évolution est lente, la cirrhose se développe consécutivement à la lésion cellulaire.

L'influence de l'alimentation ressort des expériences de Martin et Pettit, qui ont nourri des lapins et des rats avec de la poudre de lait. Au bout de quelques semaines, les urines contenaient de l'albumine, quelques hématies, parfois un peu de glycose. A l'autopsie on trouvait des altérations du foie et du rein : le microscope révélait une sclérose hépatique bi-veineuse, prédominant autour du système porte.

Ces résultats peuvent être rapprochés de ceux qui ont mis en évidence l'existence d'une cirrhose d'origine dyspeptique, bien étudiée par Hanot qui a proposé de la désigner sous le nom de « cirrhose de Budd », en l'honneur de celui qui l'entrevit le premier. Son développement est attribué aux substances qui proviennent des putréfactions digestives et possèdent, pour la plupart, une action dégénératrice et sclérosante : tel est du moins le résultat obtenu avec les acides butyrique, lactique, valérianique et surtout avec l'acide acétique. Il en est de même avec les toxines produites par le colibacille ou avec les extraits de matières fécales : leur introduction dans le tube digestif est suivie d'une angiocholite, d'une nécrose granuleuse des cellules hépatiques et d'une sclérose rapide des espaces portes. Krawkow a réussi à provoquer des lésions scléreuses du foie chez des poules auxquelles il faisait ingérer des matières putrides.

Ces résultats comportent peut-être une plus grande généralisation qu'on ne l'avait cru tout d'abord. On peut se demander si, dans le développement de la cirrhose alcoolique, les troubles intestinaux provoqués par les boissons alcooliques ne jouent pas un certain rôle, car les tentatives qui ont été faites pour reproduire expérimentalement la cirrhose alcoolique chez les animaux, n'ont guère donné de résultats.

La plupart des expérimentateurs, Strassmann, Affanasiew, Kahlden, Pohl, n'ont obtenu que des dégénérescences graisseuses. Cependant Straus et Blocq avaient réussi à reproduire chez des lapins par ingestion d'alcool dilué la cirrhose hépatique. Mais celle-ci était sous la dépendance de l'inflammation gastrique que déterminait l'emploi de la sonde destinée à introduire la boisson alcoolique. En faisant ingérer l'alcool mélangé aux aliments et en prolongeant l'expérience pendant longtemps, jusqu'à 15 mois, Laffitte n'a observé que des dégénérescences graisseuses, partielles ou diffuses.

Il faut ajouter, cependant, que Rechter, Martens, Joffroy ont obtenu des cirrhoses plus ou moins marquées, en donnant aux animaux de l'alcool éthylique. Par des injections d'alcool dans la veine porte, Ogata a provoqué des dégénérescences cellulaires avec néoformation de canalicules biliaires.

D'après Lancereaux, ce n'est pas l'alcool qui intervient dans la production de la cirrhose, c'est le sulfate acide de potassium que renferme le vin qui a subi la double opération du plâtrage et du déplâtrage et dont la quantité peut atteindre 2 gr. par litre. L'ingestion de ce sel produisit de la cirrhose chez les animaux. Frouin et Mauté ont confirmé le fait. Ayant soumis trois chiens à l'action du sulfate acide de potassium, ils ont obtenu, chez un animal qui succomba au bout de 10 mois, une cirrhose avec ascite. Le résultat n'est pas constant. Il a été observé une fois sur trois.

A ces faits on objecte qu'en Angleterre la cirrhose est fréquente et qu'elle est provoquée par des boissons autres que le vin ; l'altération est décrite sous le nom caractéristique de foie des buveurs de gin (*Gindrinker's Liver*). Camus a observé des lésions hépatiques marquées chez des chiens qui, pendant deux semaines, avaient ingéré de l'absinthe.

Ces divers résultats semblent démontrer que les substances les plus diverses peuvent amener des lésions scléreuses du foie. A celles que nous avons citées nous pouvons ajouter les poisons hémolytiques. Affanassiew a montré que la glycérine, l'acide pyrogallique, et surtout la toluylènediamine amènent la dégénérescence des cellules centrales des lobules et, consécutivement, des lésions scléreuses interstitielles.

Dans tous les exemples que nous avons rapportés, les substances utilisées provoquaient à la fois des dégénérescences cellulaires et de la sclérose. Il semble, en effet, que le tissu scléreux se développe consécutivement à des lésions épithéliales ; le tissu conjonctif vient remplacer les cellules qui succombent et qui disparaissent. Mais la cirrhose ne se produit que si l'organisme est capable de fournir un travail cicatriciel ; sinon on observe une hépatite parenchymateuse. C'est ainsi que le phosphore et l'arsenic, les deux poisons stéatogènes par excellence, déterminent de la sclérose s'ils sont donnés à dose minime. Il en est de même du chloroforme. L'inhalation de cet anesthésique provoque des lésions nécrotiques du foie qu'on a étudiées chez l'homme et chez les animaux. Les injections répétées de petites doses entraînent des réactions scléreuses.

Les travaux sur les propriétés toxiques du tétrachlorure d'éthane démon-

trent que l'inhalation de ce corps peut provoquer chez l'homme des cirrhoses (obs. de Willcox, de Fiessinger) qu'on a reproduites chez les animaux. Vers le troisième jour de l'intoxication, le cytoplasme est devenu homogène; les mitochondries sont invisibles; les noyaux sont atteints de pycnose. Vers le huitième jour, la réparation commence ; il se fait une hyperplasie diffuse. Mais dans les points les plus lésés les cellules disparaissent et sont remplacées par du tissu scléreux (Fiessinger et Wolf).

Les mêmes évolutions s'observent au cours ou à la suite des *maladies infectieuses*. Les toxines microbiennes provoquent des dégénérescences cellulaires, suivies parfois de lésions scléreuses.

Que ce soient des poisons minéraux, organiques ou bactériens qui interviennent, l'expérimentation permet de reproduire beaucoup plus facilement les dégénérescences ou les infiltrations cellulaires que la cirrhose. C'est surtout la stéatose qui se développe. La dégénérescence amyloïde est plus rare. On peut l'observer au cours des maladies spontanées du cheval (Johne, Piane, Rivolta, Rabe), dans la tuberculose des oiseaux, ou du moins du faisan (Cadiot, Gilbert et Roger), dans la tuberculose du cobaye (Charrin). En injectant à des lapins et à des poules des cultures de staphylocoque doré, Krawkow a obtenu de la dégénérescence amyloïde du foie. Tous ces résultats sont intéressants ; mais ce sont les observations isolées qui ne permettent pas de saisir le mécanisme de la dégénérescence amyloïde.

XIX

SYNERGIES FONCTIONNELLES ET SYMPATHIES MORBIDES

Synergie des diverses fonctions du foie. — L'analyse physiologique, ayant permis d'attribuer à la cellule hépatique des fonctions multiples et diverses, a fait surgir un problème important, dont la solution semble assez malaisée. Faut-il admettre que chaque fonction est autonome, subissant dans les conditions physiologiques et pathologiques, des variations individuelles qui ne troublent pas ou ne troublent que fort peu les autres manifestations de l'activité cellulaire? Faut-il, au contraire, supposer qu'un lien étroit unit les diverses modalités fonctionnelles du foie, que toutes sont solidaires les unes des autres, qu'elles se prêtent de mutuels concours, qu'elles subissent simultanément l'influence des diverses causes perturbatrices?

A la suite des travaux de Cl. Bernard, on avait cru qu'il n'existait aucune relation entre la fonction glycogénique et la sécrétion biliaire; le foie était considéré comme constitué par deux glandes enchevêtrées l'une dans l'autre. Cette conception simpliste ne peut plus être conservée. Nous connaissons actuellement les multiples fonctions du foie, ou du moins nous en connaissons quelques-unes, et elles sont déjà nombreuses. La plus importante semble

être la fonction glycogénique. Car le glycogène ne constitue pas seulement une réserve où l'organisme vient puiser le sucre dont il a besoin. Il intervient dans toute une série de réactions chimiques.

Le glycogène est indispensable pour que le foie puisse manifester son action sur les corps cétoniques, sur les matières grasses, sur certains éléments azotés, sur la plupart des substances toxiques que lui amène constamment la veine porte, sur les microbes que charrie le sang.

Si le foie détruit les graisses au feu des hydrates de carbone (Shibata), il peut aussi contribuer à leur formation, ne serait-ce qu'en fournissant les éléments nécessaires à la production de la glycérine.

Les rapports entre la glycogénie et la biligénie sont moins bien établis. Cependant, en dehors de l'organisme, le foie produit aux dépens de l'hémoglobine un pigment hépatique, assez voisin du pigment biliaire : mais c'est seulement en présence du glycogène (Anthen, Klein, Hofmann).

On connaît mieux les relations qui unissent la glycogénie à l'évolution des protéines et de leurs constituants. En l'absence de glycogène, le foie ne peut transformer le carbonate d'ammonium en alanine. Ce résultat mis en évidence par la méthode des circulations artificielles, établit la synthèse d'un des éléments de l'albumine par accouplement de l'ammoniaque et du sucre.

La fonction uropoiétique semble aussi avoir des rapports avec la glycogénie. Abderhalden a constaté que l'ingestion d'acides aminés chez le chien à jeun est suivie d'amino-acidurie. Si l'on fait ingérer en même temps des hydrates de carbone, l'excrétion des amino-acides diminue. Or les expériences de Fosse établissent qu'en oyxdant par le permanganate de potassium un mélange de sulfate d'ammonium et d'un hydrate de carbone, on obtient de l'urée. D'un autre côté, la fonction uropoiétique aurait des rapports étroits avec la biligénie. Noel Paton a montré que le salicylate et le benzoate de soude, la colchicine, l'acide pyrogallique, toutes substances qui détruisent les hématies, augmentent simultanément la sécrétion biliaire et la production de l'urée. Meissner, Hupper avaient déjà remarqué que l'excrétion de l'urée était accrue par toutes les causes qui favorisaient la destruction des globules rouges.

On a encore découvert un rapport étroit entre la glycogénie et la transformation de la créatine en créatinine. L'étude de ce qui se passe chez les animaux à jeun cadre pleinement avec les résultats des circulations artificielles et ces faits expérimentaux nous expliquent pourquoi on trouve de la créatine dans l'urine chaque fois qu'un trouble morbide a retenti sur la fonction glycogénique.

Des travaux déjà anciens ont montré qu'il existe une corrélation entre la fonction glycogénique du foie et son action sur les poisons ; un foie dépourvu de glycogène, soit par suite d'un jeûne prolongé, soit par suite d'un état morbide, laisse librement passer les substances qu'il retient à l'état normal. C'est que le glycogène ou le glycose qui en provient forme avec un grand nombre de substances des glycosides qui, par oxydation, se transforment en acides glycuroniques conjugués, corps peu toxiques qui s'éliminent facilement par la voie rénale. Ainsi à la donnée expérimentale, simplement empirique, se superpose ou se substitue une formule chimique précise.

Synergie du foie et des autres parties de l'organisme. — Il ne suffit pas d'étudier les synergies fonctionnelles intra-hépatiques. Il faut donner au problème une extension plus grande et rechercher quelles modifications imposent à l'économie entière les troubles survenus dans les fonctions du foie.

Ce n'est d'ailleurs que le cas particulier d'un problème très général. Il est bien démontré, en effet, que les différentes parties de l'organisme sont loin d'être indépendantes. Des liens physiologiques unissent les viscères, établissant entre eux des relations intimes, et coordonnent leur activité. Des organes éloignés collaborent souvent à une même fonction et, dans l'exposé que nous avons fait, nous avons cité bien des exemples de ce genre. Ces synergies fonctionnelles ont un intérêt d'autant plus considérable qu'elles ont pour corollaires les sympathies morbides. Les troubles d'un organe, si localisés qu'on les suppose, ne restent jamais isolés : ils retentissent sur l'économie entière, créant ainsi des types morbides beaucoup plus complexes que ne le font supposer les descriptions, forcément schématiques, des pathologistes. De tous les organes le foie est peut-être celui dont les troubles retentissent le plus facilement sur le reste de l'économie ; c'est aussi celui qui subit le plus souvent le contre-coup des diverses affections viscérales.

Il existe un véritable accouplement fonctionnel entre le foie et la rate, entre le foie, le pancréas et la surrénale.

La rate, par sa fonction hémolytique prépare la biligénie hépatique et ses altérations expliquent le développement de certains ictères. Ceux-ci traduisent l'exagération morbide d'un processus normal. On a admis aussi que la rate est un réservoir sanguin annexé au foie. Il y a là peut-être une exagération : bien souvent la splénomégalie observée dans les cirrhoses est la cause et non pas le résultat de la lésion hépatique.

Cependant les altérations du foie peuvent retentir sur la rate. Mais c'est par un autre mécanisme. En injectant à des animaux du taurocholate de soude à la dose quotidienne de 0,01, Rist et Ribadeau-Dumas ont observé le développement d'une splénomégalie qui semble traduire une réaction défensive contre le poison biliaire ; les lapins immunisés auxquels on extirpe la rate succombent quand on leur injecte une dose de taurocholate que supportent les témoins, non splénectomisés.

Lorsque les expériences de Minkowski eurent démontré le rôle du pancréas dans le développement du diabète sucré, on supposa que des relations fonctionnelles très étroites unissent le pancréas et le foie. L'hormone pancréatique, assure, en effet, la glycogénie, aussi bien dans les muscles que dans le foie. Chez les animaux dépancréatés, le glycogène disparaît. Le foie ne pourra en reconstituer que si l'on introduit de l'insuline dans l'organisme. Cependant le foie normal contient de l'insuline. La proportion est, d'après Collip, de 2 unités physiologiques pour 100 gr. de tissu ; dans le pancréas, elle atteint 21,5. Les muscles, la thyroïde, le thymus contenant également de l'insuline, on s'est demandé si cette substance ne provenait pas du pancréas et si, charrié par le sang, où l'on en constate la présence, elle n'était pas secondairement fixée par les différents tissus. Chez les animaux dépancréatés, l'insuline ne

disparaît pas. Elle diminue dans les organes et les tissus, sauf dans les muscles où elle augmente. Si elle n'est pas capable de suppléer l'hormone pancréatique, c'est qu'elle est probablement à l'état de pro-insuline et qu'elle a besoin du produit élaboré par le pancréas pour passer à l'état d'insuline active.

Les surrénales ont une action opposée à celle du pancréas. L'injection de l'adrénaline active la transformation du glycogène en sucre, provoque l'hyperglycémie et la glycosurie et, si elle est répétée plusieurs jours de suite, fait disparaître le glycogène hépatique. On sait que c'est par une surproduction d'adrénaline qu'on a voulu expliquer certaines glycosuries, celle notamment qui est provoquée par la piqûre du IVe ventricule.

Les relations fonctionnelles entre les surrénales et le foie sont plus nombreuses et plus importantes qu'on ne l'avait cru tout d'abord. L'extirpation des surrénales diminue toutes les capacités fonctionnelles du foie (P. Estrada), y compris l'élimination de la tétrachlorophtaléine par les voies biliaires (Whipple et Christmann).

L'extrait thyroïdien agit à peu près comme l'hormone surrénale. Il favorise la glycogénolyse. L'ingestion prolongée de corps thyroïde provoque l'hyperglycémie et la glycosurie. Les injections d'extrait thyroïdien, diminuent le glycogène hépatique en même temps qu'elles inhibent le pancréas et stimulent les surrénales (Marie Parhon).

L'antagonisme entre l'hormone pancréatique et l'hormone surrénale apparaît encore quand on étudie le métabolisme des graisses. Chez les chiens dépancréatés, la proportion des graisses contenues dans le foie monte à 10 et 14 p. 100. Si l'on injecte de l'insuline, elle tombe à 7 et même à 2 p. 100. L'adrénaline, au contraire, augmente les graisses et favorise même leur transformation en sucre.

Le mode d'action de l'insuline est encore assez discuté (1). On tend à admettre que cette substance probablement en collaboration avec les muscles, transforme les glycoses ordinaires α et β en glycose utilisable (néoglycose, glycose instable, glycose γ).

Parmi les autres glandes endocrines, il faut faire une mention des parathyroïdes, dont l'extirpation provoque des altérations hépatiques expliquant peut-être les modifications du *p*H sanguin. En tout cas on prolonge l'existence des animaux parathyroïdectomisés en leur faisant ingérer des extraits de foie.

L'influence réciproque du tube digestif et du foie a été bien mise en évidence par les observations cliniques. Les affections du foie provoquent toute une série de troubles gastro-intestinaux dont les uns sont liés à des modifications circulatoires, les autres à l'insuffisance de la sécrétion biliaire. Ces derniers peuvent être reproduits chez les animaux par la ligature du canal cholédoque. Il en est qui s'expliquent peut-être par l'influence simul-

(1) Pour tout ce qui a trait aux rapports entre l'insuline et les fonctions du foie, on pourra consulter : E. Aubertin, *l'Insuline*, Paris, 1926. — Choay, *la Sécrétion interne du pancréas et l'insuline*. Paris, 1926. — M. Jacot, *Glycogène, adrénaline et insuline*. Paris, 1926.

tanée de l'agent pathogène, sur le foie et sur le tube digestif. On comprend ainsi la coexistence fréquente de la cirrhose hépatique, de la gastrite et de l'entérite scléreuses.

Les affections du tube digestif retentissent facilement sur le foie. Budd puis Hanot ont appelé l'attention sur la cirrhose dyspeptique, qu'on a reproduite expérimentalement par l'injection des poisons et surtout des acides auxquels donnent naissance les putréfactions intestinales.

Le retentissement des troubtes digestifs sur le foie ressort encore des observations qu'on a faites sur des chiens dépancréatés. Les injections bien dosées d'insuline peuvent faire disparaître la glycosurie et cependant les animaux continuent à dépérir et succombent aussi vite que les témoins. L'autopsie démontre de profondes lésions hépatiques : les cellules occupant le centre des lobules sont atteintes de dégénérescence graisseuse : celles de la périphérie, moins lésées, sont cependant surchargées de graisse Fischer, Allen, Macleod, à qui nous devons ces constatations, ont supposé que la mort est due à une auto-intoxication qu'explique la dégénérescence hépatique consécutive elle-même aux troubles intestinaux résultant de l'ablation du pancréas. Cette conception a été confirmée par l'expérience : en injectant de l'insuline et en faisant ingérer en même temps du pancréas ou des ferments pancréatiques, l'animal reprend une bonne apparence et peut survivre 15 et même 18 mois.

Si le système nerveux agit sur les différentes fonctions du foie, réciproquement les troubles hépatiques retentissent facilement sur le système nerveux. On connaît depuis longtemps la tristesse de certains malades atteints d'affections hépatiques et le terme de mélancolie consacre cette étiologie. On a décrit des délires et des folies hépatiques et les expériences de Pawlow ont mis en évidence les troubles nerveux et psychiques dont sont atteints les chiens porteurs d'une fistule porto-cave.

L'observation clinique a fait connaître deux syndromes, la « maladie de Wilson » et la « speudo-sclérose de Westphal et Strumpel », réunis parfois sous le nom de « dégénérescence hépato-lenticulaire » (Hall).

La maladie de Wilson est caractérisée par une cirrhose hépatique qui semble primitive et provoque secondairement des lésions destructives du putamen. Ivan Mahaim a réalisé sur des chiens des lésions chroniques et progressives du foie et a trouvé des altérations diffuses, vasculaires, névrogliques et cellulaires dans l'écorce, dans les noyaux gris centraux et dans le thalamus.

La fréquence des attaques de catalepsie chez les enfants atteints d'ictère montre encore l'importance du rapport entre le foie et le cerveau.

C'est peut-être par le système nerveux que les troubles hépatiques retentissent sur l'appareil cardio-vasculaire. Potain admettait qu'un réflexe parti des voies biliaires agissait sur les vaso-moteurs du poumon et retentissait ainsi sur le cœur. Cette conception peut s'appuyer sur les expériences d'Arloing et Morel et de François-Franck qui mettent en évidence l'existence d'un réflexe en navette sur le sympathique. Il est possible aussi que les réflexes

aboutissent au myocarde par la voie du sympathique ou du pneumogastrique; ainsi s'expliqueraient la bradycardie et les angines de poitrine notées dans quelques observations cliniques. Mais peut-être faut-il faire intervenir l'action des produits solubles élaborés par le foie qui agissent sur le cœur directement ou indirectement par le système nerveux.

L'influence des réflexes est indéniable dans le développement de certains troubles consécutifs aux excitations des voies biliaires. Les cliniciens en avaient démontré la fréquence, les expériences de Simianowsky en ont établi la réalité.

Les observations médicales ont encore appelé l'attention sur les troubles hépatiques consécutifs aux affections cardiaques. La corrélation doit être attribuée à une cause mécanique. Les veines sus-hépatiques s'ouvrant juste à l'embouchure de la veine cave inférieure, le foie subit facilement l'influence des dilatations des cavités droites, c'est-à-dire des stases et des régurgitations qui en sont la conséquence. C'est souvent le premier et parfois le seul organe qui ressente le contre-coup des affections cardiaques.

La stase sanguine intra-hépatique, entraînant secondairement une stase dans les divers vaisseaux d'origine de la veine porte, provoque des lésions secondaires du tube digestif. Peut-être même cette stase permet-elle le passage des microbes intestinaux dans le sang. On se rappelle l'expérience de Signol qui, en déterminant de l'asphyxie chez un cheval, a vu les bactéries de l'intestin pénétrer dans les vaisseaux de la veine porte. Il y aurait là une source intéressante d'infections secondaires.

C'est aussi par des connexions vasculaires qu'on a voulu expliquer le développement de certaines manifestations pulmonaires au cours de diverses affections hépatiques. Mais il semble exister une corrélation fonctionnelle autrement importante entre le foie et le poumon. Les expériences bien oubliées de V. Poulet (*Archives de Physiologie*, 1888, I, 174) tendaient à faire admettre que le foie remplit un rôle important dans l'exhalation de l'anhydride carbonique. Ce n'est jusqu'ici qu'une hypothèse. Ce qui est démontré, c'est que les deux organes collaborent à la transformation des matières grasses, et qu'ils jouent tous deux un rôle important dans la coagulation du sang.

Nous avons longuement insisté sur le rôle du foie dans la coagulation du sang. Les affections hépatiques, en diminuant la coagulabilité sanguine, favorisent et aggravent les hémorragies. Leur production s'explique par les altérations des capillaires sur lesquelles insistait récemment Filinski : les petits vaisseaux se rompent avec la plus grande facilité. Leurs altérations peuvent aussi rendre compte de la fréquence des œdèmes. La théorie mécanique souvent invoquée, c'est-à-dire la compression de la veine cave inférieure par l'ascite, ne saurait expliquer les œdèmes qu'on observe sans le moindre épanchement péritonéal ni ceux qui se développent à la face ou aux membres supérieurs.

Il semble plus rationnel d'appliquer au cas particulier que nous étudions la théorie générale des œdèmes. On sait, en effet, que ce sont les troubles

ou les lésions des capillaires qui expliquent les infiltrations séreuses des tissus. D'autres influences peuvent s'ajouter à cette cause primordiale ; l'oligurie notamment, quel qu'en soit le mécanisme, explique la rétention hydrique, dont l'œdème est la conséquence.

On a décrit un grand nombre de modifications sanguines, qui sont en rapport avec les différentes fonctions du foie. Suivant que le trouble hépatique porte sur la fonction biliaire, sur l'absorption des graisses, sur la glycogénie, ou sur les transformations des matières azotées, on observera une pigmentation anormale du sérum ; une absence d'hémoconies après les repas ; une augmentation insolite du glycose ; des modifications de l'urée, du carbamate d'ammonium, de l'acide urique, des amino-acides, de l'azote résiduel.

Les variations de la cholestérinémie ont un grand intérêt, en pathologie comme en physiologie. C'est à la précipitation de la cholestérine qu'on rattache le développement de certaines lithiases biliaires et de quelques manifestations cutanées, comme le xanthélasma. La cholestérine protège les globules rouges contre les actions hémolytiques : ses variations expliquent l'augmentation de la résistance globulaire dans certains cas d'ictère et la diminution de la résistance dans un assez grand nombre de conditions anormales.

Le foie agit aussi sur les éléments figurés du sang. On observe souvent, chez les hépatiques, une anémie globulaire qui dépend peut-être d'un trouble de la fonction martiale. L'hyperglobulie, signalée par Gilbert et Garnier, s'explique par la production de l'ascite qui entraîne secondairement une anémie séreuse.

L'attention est appelée depuis longtemps sur les variations des leucocytes. Ceux-ci sont augmentés de nombre dans les cirrhoses biliaires et les angiocholites ; inversement on note parfois de la leucopénie dans les affections hépatiques avec ictère, comme l'ont constaté Achard et Lœper, Gilbert et Lereboullet ; cette leucopénie s'accompagne d'une augmentation relative du nombre des mononucléaires.

L'étude des modifications du sang au cours des affections hépatiques a pris, en médecine, une importance considérable depuis les travaux de Widal et de ses élèves sur le choc hémoclasique qui permet d'apprécier la fonction protéopexique du foie (1). Chez les sujets sains, l'absorption des aliments azotés provoque de l'hyperleucocytose : la pression sanguine reste normale ou tend à s'élever ; l'indice réfractométrique du sérum augmente. Il en est de même dans les états pathologiques où le foie est indemne. Si la glande est altérée, il suffit de faire absorber 200 gr. de lait pour que la crise éclate : chez certains malades, des doses de 50 et même de 25 gr. ont été suffisantes pour amener l'abaissement de la pression, la leucopénie, la diminution de la coagulabilité sanguine, la diminution de l'indice réfractométrique du sérum.

(1) Widal, Abrami et Jannesco, L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique. *La Presse méd.*, 20 décembre 1920.

Les troubles des fonctions hépatiques et les modifications du sang retentissent facilement sur la sécrétion urinaire ; l'examen de l'urine est journellement pratiqué pour apprécier, aussi bien chez l'homme que chez les animaux, l'état du foie.

L'oligurie par insuffisance hépatique est fréquente. On l'explique par un abaissement de la tension artérielle, consécutif à l'hypertension portale ; par une diminution de l'urée qui constitue, on se le rappelle, un diurétique physiologique ; par une action des produits autolytiques du foie, dont l'injection diminue la sécrétion urinaire. Ce qui est plus important ce sont les modifications chimiques de l'urine : diminution de l'urée ; rapport anormal entre les diverses substances azotées ; variations de l'acide urique ; peptonurie et albumosurie ; amino-acidurie ; albuminurie ayant souvent le caractère orthostatique ; élimination de créatine. La fréquence de la glycosurie alimentaire, les variations de la glycurie et de la glycuronurie, l'apparition de l'acidose, des corps cétoniques et de l'acide β-oxybutyrique permettent d'apprécier chez les malades le fonctionnement du foie et fournissent en même temps de précieuses indications sur sa physiologie normale et pathologique.

Le rein ne faisant qu'éliminer des produits fabriqués ailleurs, on ne peut rattacher à un trouble de cette glande les modifications de l'urine. Mais le passage prolongé de substances anormales finit par altérer le parenchyme du rein. Frerichs puis Lebert, Budd, Virchow, Möbius ont décrit les lesions rénales consécutives à l'ictère, lésions que les expérimentateurs ont pu reproduire en liant le canal cholédoque ou en pratiquant des injections répétées de sels biliaires (A. Gouget, Clairmont et Haberer).

Dans les affections anictériques du foie, le rein élimine un excès de matières toxiques : l'hypertoxicité urinaire qui en découle est une sauvegarde pour l'économie. Mais le travail supplémentaire imparti à l'organe aboutit à des lésions cellulaires que le microscope révèle. D'après Gouget, deux amino-acides qu'on trouve fréquemment dans l'urine en cas d'insuffisance hépatique, la leucine et la tyrosine, exercent une action particulièrement nocive. Le taurine est également capable de léser le rein. L'injection de ces diverses substances amène des dégénérescences épithéliales bien marquées sur les tubes contournés et les branches ascendantes, plus légères et plus rares sur les tubes collecteurs. Les glomérules, les vaisseaux, le tissu interstitiel sont intacts. En pratiquant sur des lapins la ligature de la branche gauche de la veine porte, Gundermann a observé quelques jours plus tard une congestion intense des reins et une dégénérescence des cellules des tubes contournés. Villaret, ayant déterminé chez des chiens des strictures sclérosantes de la veine porte, a obtenu des lésions rénales progressives.

Réciproquement les troubles et les lésions du rein retentissent sur le foie et y provoquent des altérations ou des modifications fonctionnelles ; celles-ci traduisent parfois une suractivité hépatique : telle est la congestion intense qu'on observe chez le chien après la ligature des uretères (Fleischer), telle est aussi la surcharge glycogénique décrite dans les néphrites.

Plus ou moins rapidement surviennent des manifestations d'insuffisance.

C'est ce qui ressort des recherches faites par P. Mauriac et F. J. Traissac sur des lapins atteints de néphrites provoquées par les sels d'uranium. Chez un lapin normal, l'ingestion de 10 gr. de glycose fait monter le sucre sanguin à 3 gr. par litre : le maximum est atteint au bout de 3 heures ; deux heures plus tard, la glycémie est redevenue normale. Chez l'animal atteint de néphrite, l'hyperglycémie est plus rapide et plus marquée : elle s'élève à 4,5 et 5 gr. en 1 h. 1/2 et a disparu vers la troisième heure. Le foie semble donc incapable de fixer l'excès de sucre. Il existe en même temps un trouble du métabolisme protéique, le coefficient de Maillard passant du chiffre normal 3 aux chiffres 16 et 17.

Les rapports entre le foie et l'utérus ressortent des observations faites pendant la grossesse. Il se produit alors une suractivité hépatique qui pourra aboutir, dans quelques cas pathologiques, à des troubles d'insuffisance (1).

Les globules rouges sont plus fragiles, d'où hémolyse intense, cholémie et parfois subictère. Le fibrinogène, diminué au début de la grossesse, est augmenté dans les trois derniers mois, ce qui favorise l'arrêt de l'hémorragie placentaire. La glycosurie n'est pas rare, elle est attribuée souvent à une insuffisance hépatique ; mais il est plus vraisemblable de la rattacher soit à un abaissement du seuil rénal, soit à une influence exercée sur le foie par les surrénales ou la thyroïde. La glycuronurie est normale, sauf en cas de vomissements incoercibles ou d'éclampsie. Le rapport entre l'azote titrable après l'action du formol et l'azote dégagé par l'hypobromite est au chiffre normal de 6,88, mais il s'élève à 8,5 dans l'éclampsie.

Toutes les manifestations de l'activité vitale subissent le contre-coup des troubles hépatiques. Nous avons montré le rôle du foie dans la thermogenèse et nous avons insisté sur les hypothermies consécutives aux altérations de cette glande. Gilbert et Lereboullet ont décrit la monothermie hépatique, c'est-à-dire la suppression des oscillations thermiques qu'on observe normalement dans les 24 heures.

L'atteinte portée à la nutrition générale se traduit par l'amaigrissement et, chez les jeunes sujets, par l'infantilisme ou le nanisme. Inversement Gilbert et Lereboullet ont décrit un gigantisme biliaire, observé dans les ictères chroniques.

L'étude des faits pathologiques est intéressante, parce qu'elle fournit de précieuses indications sur le fonctionnement normal. Aussi nous a-t-il semblé utile de réunir en un tableau, les principaux effets des troubles hépatiques.

(1) Couinaud et Clogne, Contribution à l'étude de la fonction hépatique au cours de la grossesse. *Gynécologie et Obstétrique*, 1923.

I. — Troubles de la fonction biliaire.

Ictère.

Décoloration des matières.
Putréfactions intestinales.
Augmentation du déchet graisseux.
Absence d'hémoconies.
Prurit. Xanthopsie. Bradycardie.

Insuffisance biliaire.

Troubles digestifs.
Colite muco-membraneuse.
Ostéopathies biliaires.

Excitation des voies biliaires.

Douleurs locales et irradiées. Fièvre hépatalgique. Troubles cardiaques.

II — Troubles de la fonction glycogénique.

Glycosurie alimentaire. Glycosuries permanentes et diabète.
Variations de la glycurie et de la glycuronurie.

III. — Troubles de l'élaboration des matières azotées.

Diminution de l'urée.
Augmentation de l'ammoniaque ; de l'acide carbamique; de l'acide urique ; de l'azote résiduel.
Modifications des rapports urinaires.
Albuminurie ; albumosurie ; amino-acidurie.
Indicanurie. Créatinurie.

IV. — Troubles des fonctions cétoniques.

Acétonurie et acétylacéturie ; acidose.

V. — Syndrome d'hypertension portale.

Ascite ; circulations collatérales ; varices œsophagiennes ; hémorroïdes. Splénomégalie.
Troubles urinaires (oligurie, opsiurie, anisurie). Œdème des membres inférieurs.
Abaissement de la pression artérielle. Tachycardie.

VI. — Troubles sanguins.

Diminution et modifications de la coagulabilité sanguine ; hémorragies.
Leucopénie ou leucocytose.
Crise hémocrasique.
Anémie globulaire et anémie séreuse.

VII. — Troubles d'origine réflexe ou autolytique.

Modifications du rythme cardiaque ; bradycardie ; angine de poitrine.
Toux hépatique.
Hyperchlorhydrie réflexe.
Constipation spasmodique.

VIII. — Troubles de la fonction cholestérinique.

Modifications de la résistance globulaire ; formation de calculs biliaires ; xanthélasma.

IX. — Trouble de la fonction pigmentaire.

Taches cutanées.

X. — Troubles de la régulation thermique.

Monothermie et hypothermie.

XI. — Troubles de la fonction antitoxique.

Hypertoxicité urinaire.
Troubles nerveux et psychiques.
Coma hépatique.
Syndrome hépato-lenticulaire.
Syndrome de l'ictère grave.

XII. — Troubles secondaires de la nutrition.

Amaigrissement.
Défaut de développement ; nanisme.
Gigantisme biliaire.

PHYSIOLOGIE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ÉPREUVE D'EXCRÉTION VÉSICULAIRE PROVOQUÉE

(ÉPREUVES DE MELTZER-LYON ET DE STEPP)

Par M. CHIRAY et I. PAVEL.

La vésicule biliaire, dont la pathologie a été, au cours des dernières années, considérablement remaniée et précisée, restait jusqu'à ces derniers temps un des rares organes de l'économie qui n'avait pas sa physiologie nettement établie. Il n'en est plus de même à l'heure actuelle et de très nombreux travaux récents, parus tant en France qu'à l'étranger, ont permis de préciser et de compléter la conception initiale des physiologistes qui, depuis longtemps, considéraient cependant le cholécyste comme un réservoir où la bile s'accumule dans l'intervalle des digestions pour être déversée dans le duodénum au moment du passage du chyme gastrique. Rappelons que l'opinion précitée a trouvé une base solide dans les travaux de Doyon qui a démontré la contractilité de ce réservoir et, par conséquent, son active intervention dans l'excrétion. Malheureusement cette notion trop discrètement exposée semble avoir peu retenu l'attention et être peu à peu tombée dans l'oubli. C'est pourquoi, récemment, le rôle de la vésicule a pu être de nouveau discuté à divers points de vue, les uns déniant à cet organe jusqu'au rôle de réservoir biliaire, les autres contestant plutôt son pouvoir contractile.

La vésicule biliaire, au point de vue physiologique, exerce une série de fonctions importantes que nous étudierons successivement, la fonction contractile qui appartient à la tunique musculaire, la fonction de réservoir biliaire, corollaire de la précédente, et enfin les fonctions de concentration,

d'absorption et de sécrétion qui appartiennent à la muqueuse. Nous aurons aussi un mot à dire de la sensibilité vésiculaire.

LA FONCTION CONTRACTILE DE LA VÉSICULE

La contractilité est la fonction fondamentale de la vésicule et celle qui mérite d'être plus particulièrement étudiée. Après avoir montré qu'anatomiquement cette fonction est évidente, nous ferons la critique des théories et expériences contraires à cette notion. Puis nous exposerons les preuves

BIBLIOGRAPHIE

AUSTER et CROHN. — Notes on studies in the physiology of the gallbladder. *Am. journal of the med. sciences*, 1922, t. CLXIV, n° 3, p. 345.

BAINDRIDGE et DALE. — The contractile mechanism of the gallblader and its extrinsec nervous control. *The journal of physiology*, t. XXXIII, 1905, p. 138.

BAYLISS. — *Principes of general physiology*, p. 367.

BOYDEN. — Gallbladder on the cat. Its development, its fonctional periodicity, and its anatomic variation as recorded in twenty-five hundred specimens. *Anatom. record.*, t. XXIV, 1923, p. 388.

— The effect of natural foods on the distension of the gallbladder with a note on the change in pattern of the mucosa as it passes from distension to collapse. *Anat. record.*, vol. XXX, août 1925, p. 333-363.

— A study of the behavior of the human gallbladder in response to the injection of food, together with some observations on the mechanism of the expulsion of bile in experimental animal. *Anat. record.*, vol. XXXIII, août 1925, p. 201-225.

— Observations on the physiology of the gallbladder. *Anat. record.*, vol. XXXII, avril 1926, p. 202 et vol. XXXIII, août 1926, p. 201-255.

— Behavior of human gallbladder during fasting and in response to food. *Proced. of the society for exp. biol. and med.*, t. XXIV, 1926, p. 157-162.

— Sex differences on the contraction rate of human gallbladder. *Proceedings of the soc. for exper. biol. and med.*, t. XXIV, 1927, p. 353-358.

BRUGSCH et HARSTERS. — Effect of cholagogues. *Arch. für exp. Path. und Pharmacod.* décembre 1926, p. 259-374.

BUBENHOFER. — Ueber einen Fall von kongenitalen Defekt der Gallenblase. *Anat. Hefte*, 1904, t. XXVII, p. 82.

BURGET. — The regulation of the flow of bile. *The am. journ. of physiology*, décembre 1926, p. 130 et 1er juillet 1927, n° 2, p. 422-431.

CAMPANACCI et GRAPPOLI. — Contributo alla motilità della cistifillea : Riflesso all' ergotamina. *Bolletino della societa medica di Parma*, 1926, série II, anno XIX, fasc. 6-7.

CANNON. — *Mechanical factors of digestion*. New-York, Longmans Green and C°, 1911, p. 48, 194-195.

CARLSON. - Physiology of the liver. *Journ. am. med. ass.*, 7 novembre 1925, p. 1468.

CHIRAY, LEBON et CALLEGARI. — Effets des extraits hypophysaires sur la contraction vésiculaire. *Soc. méd. des Hôp.*, 15 janvier 1926.

de la contractilité vésiculaire tirées de l'étude de la vésicule séparée du corps ou de l'observation sur l'homme ou l'animal vivant.

L'étude de la contractilité pose la question du vidage de la vésicule et, à ce sujet, nous envisagerons le rôle des voies biliaires extra-hépatiques des sphincters cystiques et cholédociques en particulier. En conclusion de ces différents exposés, nous préciserons les notions acquises sur le vidage alimentaire et le vidage pharmacodynamique de la vésicule.

C'est à propos de la contractilité vésiculaire que nous aurons à dire ce que l'on sait actuellement de son innervation.

L'importance de la fonction contractile de la vésicule est inscrite dans son

BIBLIOGRAPHIE

Chiray et Milochevitch. — Diagnostic et traitement des maladies de la vésicule biliaire par l'excrétion vésiculaire provoquée. Masson, 1924.

Chiray et Pavel. — La contractilité de la vésicule biliaire, 1er mémoire : étude critique ; 2e mémoire : étude expérimentale ; 3e mémoire : étude physio-pathologique. *Journ. de Phys. et de Path. gén.*, 1925, t. XXIII, p. 105, 318, 593.

— Physiologie de la vésicule biliaire. *Presse médicale*, n° 43, 1925.

Copher et Kodama. — The regulation of the flow of bile and pancreatic juice into the duodenum. *Archiv of int. medecine*, 1926, p. 647.

Copher, Kodama et Graham. — The emptying of the gallbladder. *Journ. experim. med.*, vol. XLIV, juillet 1926, p. 65-73.

Courtade et Guyon. — Action motrice du pneumogastrique sur la vésicule biliaire. *C. R. de la soc. de biologie*, 1904, p. 313. Trajet des nerfs extrinsèques de la vésicule biliaire. *Ibidem*, p. 874.

Dittrich, Gerlach et Hertz. — *Prager Viertel Jahresschrift*, 1851, p. 56.

Doyon. — Contribution à l'étude de le contractilité des voies biliaires. *Archives de physiologie normale et pathologique*, 1893, p. 678. — Mouvements spontanés des voies biliaires. *Ibidem*, 1893, p. 710. — De l'action exercée par le système nerveux sur l'appareil excréteur de la bile. *Ibidem*, 1894, p. 19. — Étude analytique des organes moteurs des voies biliaires chez les vertébrés. *Thèse de doctorat ès sciences naturelles*, Paris, 1893.

Freese. — The force of contraction of the gallbladder and the course of its motor and inhibitory nerve fibers. *John Hopkins hosp. bull.*, 1905, t. XVI, p. 235.

Gley. — *Traité élémentaire de physiologie*, 1900.

Graham. — New developments in our knowledge on the gallbladder. *Am. journ. of med. sc.*, 1926, t. CLXXII, n° 5, p. 625.

Halpert. — Neue Wege in der Gallenblasenforschung. *Med. Klinik*, 1924, n° 13, et 1924, n° 52.

Hendrickson. — A study of the musculature of the entire extrahepatic biliary system, including that of the duodenal portion of the common bile duct and of the sphincter. *John Hopkins hosp. bull.*, 1898, t. IX, p. 221-232.

Higgins et Mann. — Observations on the emptying of the gallbladder. *Am. journ. physiol.*, vol. LXXVIII, octobre 1926, p. 339-348. — Considerations on the gallbladder with references to the process of emptying. *Surg. clin. U. Am.* 1926, VI, 1241.

Iwanaga. — Experimentelle Studien ueber den Mechanismus der Gallenausscheidung insbesondere ueber die Funktion des Oddischen Sphinkters. *Mitt. a. d. medezi-*

anatomie même. Il est, en effet, indéniable que l'efficacité de la contraction vésiculaire se trouve favorisée par la disposition de ses couches musculaires qu'ont bien étudiées au point de vue histologique Ranvier, puis Doyon, sur différentes espèces d'animaux. Des recherches analogues ont été faites d'une

BIBLIOGRAPHIE

nischen Fakultät des kaiserlisches Kyushu Universitat, Fukuoka, Japon, t. X, 1925, p. 1.

Jacobson, Gonrad et Gydesen. — The function of the gallbladder in biliary flow. *Arch. surg.*, septembre 1922, n° 5, p. 374.

Judd et Mann. — The effect of removal of the gallbladder. *Surg.. gyn. and obst.*, 1917, t. XXIV, p. 437-442.

Kalk et Schœndube. — Beitrage zur Motilität der Gallenwege. *Munch. med. Woch.* 26 février 1926, p. 353-357. — Ueber die Funktion der Gallenblase. *Zeitsch. fur die gesammte exp. Medizin*, t. LIII, 1926, fasc. 3-4.

Kawashima. — Experimentelles über die Lyon-Probe zur Diagnostik von Gallenblasenerkrankungen und über die motorische Gallenblasenfunktion, *Zeitschr. f. die ges. exp. Med.*, 4 août 1923, t. XXXV, fasc. 4-6, p. 394.

Kemp. — Functions of the mucous membrane of the gallbladder. *Proc. royal. soc. London*, 1856-1857, t. VIII, p. 133-140.

Kodama. — A model to simulate the mechanism of emptying of the gallbladder. *Am. journ. phys.*, t. LXXVII, juillet 1926, p. 385-388.

Laborde. — *Bulletin de Thérapeutique*, 1874, p. 282.

Langley. — Observations on the physiological action of extracts of the suprarenal-bodies. *Journal of physiology*, t. XXVII, 1901, p. 237.

Lyon. — *Non surgical drainage of the galt tracts*. Lea and Febiger, Philadelphie et New-York, 1923.

Mc Master et Elman. — On the expulsion of bile by the gallbladder and a reciprocal relationship with the sphincter activity. *Journ. exp. med.*, vol. LXIV, avril 1926, p. 173-198.

Matsuo. — Magnesium sulfate as a cause of the evacuation of the gallbladder. *Journ. amer. med. assoc.*, 1924, t. LXXXIII, n° 17, p. 1289-1292.

Meltzer. — The disturbance of the law of contrary innervation as a pathogenetic factor in deseases of the bileducts and the gallbladder. *Am. journ. med. sc.*, vol. CLIII, avril 1917, p. 469-477.

Menees and Robinson. — Oral administration of tetraiodphenolphtalein for cholecystography. *Radiology*, t. V, sept. 1925, p. 211-221.

Morat et Doyon. — *Traité de physiologie*, Masson, 1900.

Naunyn. — Zur Naturgeschichte der Gallensteine und zur Cholelithiasis. *Mitt. aus den Grenzgeb. der Med. und Chir.*, 1905, t. XIV, p. 538.

Okada. — On the contractile movement of the gallbladder. *The Journ. of phys.*, 1915-1916, t. L, n° 42.

Potter et Mann. — Pressure changes in the biliary tract. *Am. Journ. med. sc.*, vol. CLXXI, février 1926, p. 202.

Pribram. — Zur Gewinnung von Blasengalle mittels der Witte-Pepton-reflex. *Klinische Wochenschrift*, 20 août 1923, p. 1590.

Ranvier. — *Journal de Micrographie*, 1886. — La série des leçons publiées au cours de cette année.

façon un peu superficielle d'ailleurs sur la vésicule de l'homme par Schikinami et Hendrickson, puis reprises et complétées par Mann.

La vésicule du cobaye comprend deux plans musculaires dont l'un est accolé au péritoine et l'autre à la muqueuse. La description de ces deux couches musculaires a été fort bien faite par Ranvier. Le premier est formé de fibres lisses à direction transversale. « Ces fibres sont groupées en petits

BIBLIOGRAPHIE

RUTHERFORD. — *Trans. royal soc. of Edinburg*, 1880, n° 29, p. 29.

SACHS et SIMONECK, cités par Vincent Lyon. *New-York medical journal*, 1922, n° 5, 1er mars, p. 259, et n° 8, 19 avril, p. 456.

SCHREIBER et HERRMANN — Ueber den Einfluss löslicher Campherpräparate auf das Gallensystem. Beitrag zur Beeinflussung der Gallengangsmotilitat. *Zeits. f. klin. Med.*, Berlin, 1924-25, t. CI, p. 529-539.

SHARPEY SCHAFER. — *Les glandes à sécrétion interne*, trad. fr., Octave Doin, 1921, p. 93.

SHIKINAMI. — Beitrage zur mikroskopischen Anatomie der Gallenblase. *Anatomische Hefte*, 1908, n° 36, p. 551.

SILVERMAN et MENVILLE. — Observations of vizualized gallbladder by the Graham method with reference to the effect of non-surgical biliary drainage. *Journ. of am. med. ass.*, vol. LXXXIV, 7 février 1925, p. 416-418.

SOSMAN, WHITAKER et EDSON. — Clinical and experimental cholecystography. *Am. journ. roentgenol*, vol. XIV, décembre 1925, p. 495-503.

SPECHT. — Die Funktion der Sphincter Choledochi bei Gallensekretionfordernden Mitteln. *Beitrage z. klin. Chir.* Berlin et Wiener, 1925, t. CXXXIII, p. 213-220.

SUDLER. — The architecture of the gallbladder. *Proc. ass. am. anat*, 1900, n° 1 7.

SWEET. — La vésicule biliaire, son passé, son présent, son avenir. *International clinic.*, t I, 1924.

TAYLOR et WILSON. — *Am. journ. of physiol.*, 1er septembre 1925, p. 172.

TIGERSTEDT. — *Lehrbuch der Phys. des Menschen*, 1897, vol. I, p. 256.

TROMMER et HEMPEL. — Gallenblasenreflexfrage und praktische Folgerungen für die Duodenalsondierung. *Klinische Wochenschrift*, 9 avril 1927, n° 15, p. 678-6 3.

WHITAKER. - The mechanism of the gallbladder and its relation to cholelithiasis. *Journ. of am. med. ass.*, vol. LXXXVIII, 14 mai 1927, n° 20, p. 1542.

— The mechanism of the gallbladder. *Am. journ. phys.*, t. LXXVIII, octobre 1926, p. 411-436.

— Experiences with cholecystography including observations on the function of the gallbladder. *Journ. am. med. ass.*, t. LXXXVI, 23 janvier 1926, p. 239-243.

— Observations on the function of the gadbladder. *Boston med. and surg. journ.*, vol. CXCIV, 25 février 1926, p. 373-375. *Am. journ of physiol.*, vol. LXXXIII, octobre 1926, p. 411-436.

WHITAKER et BOYDEN. — Observations on the function of the gallbladder. *Amer. journ. phys.*, vol. LXXVI, mars 1926.

WINKELSTEIN. — Some observations on the entrance of bile into the duodenum, *Surg. gyn. obs.*, 1925, avril, n° 4, p. 545-547.

— Studien über die motorische Funktion der Gallenblase *Zeitschr. f. die ges. experiment. Med.*, 4 mai 1923, t. XXXIV, n° 127, fasc. 1-2.

WHORTER (Mc). — The surgical significance of the commonbileducts sphincter. *Surg. gyn. and obst.*, vol. XXXII, février 1921, n° 2, p. 124.

faisceaux de diverses grosseurs qui se placent les uns à côté des autres, non pas parallèlement, mais en divergeant un peu, de manière à s'accoler deux à deux sur un certain trajet, puis à se séparer de nouveau pour aller se joindre plus loin à d'autres faisceaux. Il en résulte une sorte de réseau à mailles ovales ou elliptiques dont le grand axe est dirigé dans le sens transversal. La couche musculaire qui se rattache au plan muqueux présente exactement en petit la même disposition. » Chez le chien la disposition semble quelque peu différente. « En effet, les muscles, au lieu de former des mailles assez régulières qui enserrent en quelque sorte toute la surface du réservoir, se groupent en faisceaux suivant un petit nombre de directions principales qui se coupent obliquement entre elles. En somme, les fibres musculaires, au lieu d'être toutes unies entre elles par l'intermédiaire de fibres anastomotiques, se portent d'un faisceau à l'autre, constituant des strates distincts de faisceaux musculaires lisses disposés parallèlement entre eux, dans l'épaisseur d'un même plan. » L'importance de la lame musculaire varie d'après l'espèce animale. Chez le chien, il y a 4 à 5 couches de fibres lisses séparées les unes des autres par des minces nappes de tissu conjonctif, tandis que, chez la carpe, on ne trouve qu'une seule couche contractile. Chez l'homme, ainsi que nous l'avons dit, il n'y a aucune description très précise. On sait seulement, d'après Schikinami et Hendrickson, que les fibres circulaires sont très prédominantes.

Cette étude d'anatomie comparée fournit une donnée importante. C'est que la couche musculaire de la vésicule a, dans toute la série animale, une disposition réticulaire avec prédominance des fibres circulaires. La disposition réticulaire est, on le sait, favorable à une rétraction sur tous les diamètres. C'est même, d'après Ranvier, « le plus parfait système au point de vue du retrait par contraction ». Il est d'ailleurs facile de mettre en évidence cette rétraction sur tous les diamètres avec certains dispositifs expérimentaux.

Comme on le voit il n'y a pas grand fond à faire des objections formulées au nom de l'anatomie contre la fonction contractile du cholécyste. On ne saurait accepter à cet égard les idées de Sweet qui a insisté sur la pauvreté de la tunique musculaire de la vésicule. On ne peut non plus s'arrêter à une autre objection mal fondée de Boyden, à savoir que, le tissu élastique ayant trois fois plus d'importance que le tissu musculaire dans la paroi, le rôle du réservoir biliaire doit être surtout passif.

I. — CRITIQUE DES THÉORIES ET EXPÉRIENCES CONTRAIRES A LA NOTION DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE

Le pouvoir contractile du cholécyste a été universellement admis par les physiologistes et les médecins à la suite des travaux de Doyon qui datent de 1893. Mais cette notion s'est trouvée fortement attaquée depuis que, en 1919, Vincent Lyon, utilisant en clinique humaine une découverte physiologique

de Meltzer et Auer, a montré l'action excito-motrice exercée sur la vésicule biliaire par l'instillation intraduodénale d'une solution de sulfate de magnésie. En effet, ces travaux de Lyon n'ont pas été, du moins au début, acceptés sans résistance et les détracteurs de sa méthode en sont arrivés à faire table rase de tout ce qu'on croyait acquis sur la contractilité de la vésicule biliaire. C'était, pour eux, le moyen de jeter un doute sur la valeur du procédé d'exploration qui a pris en sémiologie le nom d'épreuve de Meltzer-Lyon.

a) *L'une des méthodes les plus usitées pour mettre en doute la contractilité du cholécyste a été l'introduction d'un colorant dans la vésicule biliaire in situ.* Ce procédé permettrait, d'après certains auteurs, de différencier sûrement la bile vésiculaire de la bile hépatique et montrerait qu'on ne peut à volonté, comme l'ont pensé Meltzer et Lyon, provoquer la contraction du cholécyste. Il a été employé primitivement par Auster et Crohn, puis repris par nombre de chercheurs, Kawashima, Diamond, Stepp et Duttman entre autres. Les colorants employés ont été le bleu de méthylène, le carmin et l'indigo-carmin. La technique habituelle a été celle qu'ont employée Auster et Crohn dans leurs expériences que nous relatons ici. Après avoir pratiqué la laparotomie chez un chien ces auteurs injectaient dans la vésicule 2 à 5 cmc. d'une solution saline à 0,9 0/0 de bleu de méthylène. Puis ils incisaient le duodénum et, après y avoir introduit quelques centicubes d'une solution de sulfate de magnésie, observaient l'écoulement de la bile. Dans ces conditions, ils ont constaté que le flot biliaire augmente. Bien plus, dans certains cas où avant l'introduction du sulfate de magnésie, il n'y avait pas d'écoulement, celui-ci parut après l'injection. Mais, à aucun moment et chez aucun des 8 chiens sur lesquels a porté l'expérience, la bile bleue ne s'est écoulée dans le duodénum. Deux autres chiens dans les vésicules desquels les auteurs ont introduit une suspension de carmin ont donné des résultats tout aussi négatifs.

Pour déterminer la valeur de ces expériences, il nous a semblé que devait être discutée une importante question préalable, celle de la diffusibilité des colorants injectés dans la bile. Afin de la résoudre nous avons mis dans des tubes à essai 2 cmc. des colorants ci-dessus désignés au contact de 10 cmc. de bile. Nous avons constaté, non sans étonnement, que ces produits n'ont aucune tendance à se mélanger avec la bile. Si même, à l'aide d'une aiguille, on trace une traînée de colorant du fond du tube à la surface, celle-ci reste isolée au milieu de la couleur jaune d'or de la bile. Si, dans une autre expérience, on met les colorants au fond des tubes, on voit qu'ils tendent à monter, le bleu de méthylène plus vite, le carmin plus lentement, si bien qu'après quelques heures de repos, on les trouve à la surface tandis que la bile sous-jacente reste non colorée. De ces constatations, il est facile de déduire que, si l'on introduit 2 à 5 cmc. de colorant dans une vésicule contenant environ 15 à 20 cmc. de bile, si surtout l'injection est faite au niveau du fond qui est la partie la plus accessible, on court les plus grands risques de ne récolter, même après une contraction vésiculaire, qu'une bile sans colorant, en particulier dans une expérience de courte durée.

Cette faute de technique a été évitée par d'autres auteurs, en particulier

par Joseph Diamond qui a pris soin de remplacer la totalité de la bile par le colorant. Mais cet expérimentateur, comme les précédents et d'ailleurs comme la plupart de ceux qui ont employé le procédé des injections colorantes intravésiculaires, incise la paroi duodénale afin d'observer l'écoulement de la bile au niveau de l'ouverture du cholédoque. Il y a là, nous semble-t-il, une autre erreur de technique qui compromet la valeur de ces recherches. Pour qu'un réflexe se produise dans les conditions normales, il faut, en effet, que soit respectée l'intégrité anatomique de la région ou de l'organe, siège du réflexe. Il est, en particulier nécessaire, non seulement que la voie de départ dudit réflexe ne soit pas supprimée, mais encore qu'elle ne reçoive pas des excitations anormales. Or il n'en est pas ainsi dans les expériences ci-dessus rapportées et nous ignorons les conséquences du traumatisme duodénal sur le réflexe étudié. Assurément Auster et Crohn mentionnent le relâchement du sphincter d'Oddi, ce qui montre qu'il n'y a pas de spasme duodénal réactionnel. Mais ils ne s'inquiètent pas de savoir si le réflexe portant sur la contraction vésiculaire n'a pas été vicié du fait de l'incision pratiquée dans la paroi duodénale au niveau et à côté du sphincter d'Oddi. Ce qui donne du poids à cette critique, c'est que Stepp et Duttman, répétant l'expérience de Auster et Crohn mais sans léser le duodénum, ont obtenu, après l'injection de sulfate de magnésie, une bile colorée en bleu et par conséquent une contraction vésiculaire incontestable. Ces auteurs, pour récolter la bile duodénale, poussent, à la faveur d'une fistule gastrique, une sonde dans le duodénum et respectent ainsi complètement les voies nerveuses du réflexe duodéno-vésiculaire.

Une autre objection pourrait être faite contre les expériences que nous critiquons. Elle a trait à l'action exercée par l'anesthésie sur les réflexes. Il est bon de rappeler ici qu'en réalité ceux-ci se comportent de façon très variable au cours de l'anesthésie. Cela explique sans doute l'irrégularité des constatations expérimentales faites sur les chiens endormis relativement à la contraction vésiculaire provoquée par excitation duodénale et rend compte des résultats divergents sur lesquels nous reviendrons dans un instant. L'influence probable de l'anesthésie sur le réflexe provoquant la contraction vésiculaire a conduit Diamond en Nord-Amérique et Kawashima de Kyoto, à reprendre les recherches ci-dessus mentionnées non plus dans une expérience rapide, mais dans des épreuves de longue durée. Après avoir ouvert l'abdomen, ils ont introduit dans la vésicule biliaire un colorant, carmin pour Diamond, indigo-carmin pour Kawashima et ont établi en même temps une fistule duodénale au niveau de l'ampoule de Vater. Sur les animaux ainsi préparés, ils pratiquent l'épreuve de Meltzer-Lyon, soit dès le deuxième jour (Kawashima), soit même un mois après (Diamond). Jamais dans ces conditions ils n'ont pu obtenir la bile artificiellement colorée. Notre conviction ne saurait être entraînée par ces expériences, quelque ingénieuses qu'elles soient au point de vue des précautions prises contre l'influence de l'anesthésie sur le blocage des réflexes. Elles restent, en effet, passibles de l'objection basée sur le rôle du traumatisme chirurgical qui bouleverse complètement le réflexe duodéno-vésiculaire étudié.

Plus récemment, Mann a entrepris certaines recherches du même ordre à l'aide du rose bengale injecté dans le sang et a constaté que, dans ces conditions le colorant passe au bout de cinq minutes dans la vésicule et qu'après une heure il y a pénétré dans la proportion de 50 p. 100. Il s'élimine ensuite lentement car on le retrouve six jours après l'injection chez un chien et 10 jours après chez l'autre. Cette longue persistance pourrait faire douter de la contraction vésiculaire, car on ne saurait invoquer ici ni le rôle inhibitoire de l'anesthésie, ni celui du traumatisme local. Mais nous nous demandons dans quelle mesure la vésicule n'est pas progressivement rechargée par le colorant déversé dans l'intestin au fur et à mesure des contractions vésiculaires, puis réabsorbé et ramené au foie qui le fait repasser dans le courant biliaire.

b) *Une autre théorie opposée à la contractilité vésiculaire est celle du vidage respiratoire du cholécyste. Cette conception d'après laquelle l'évacuation vésiculaire serait purement passive a été défendue récemment encore par Winkelstein.* Cet auteur fixe quatre petits morceaux d'argent sur la paroi antérieure de la vésicule d'un chien en les disposant en carré et, une fois le traumatisme opératoire guéri, étudie à l'aide de rayons X les variations réciproques de ces quatre index. Dans ces conditions l'auteur n'a pu voir aucun rapprochement soit pendant le jeûne, soit au cours de la digestion. Au contraire, les index s'assemblent d'une façon régulière à la fin de chaque inspiration. Sur ces constatations, Winkelstein et Ashner ont nié la contraction vésiculaire et admis que le vidage de la vésicule est une opération passive liée aux variations rythmiques de la pression abdominale sous l'influence des mouvements respiratoires.

Pour confirmer leur théorie respiratoire de l'évacuation biliaire les auteurs ont procédé à d'autres expériences après avoir pris des dispositions expérimentales nécessaires à la mesure de la pression intra-vésiculaire. Ils affirment que les diverses excitations électriques ou chimiques (pilocarpine, adrénaline) ne sont pas suivies de la pénétration d'une bile sombre dans l'intestin et ne déterminent pas une contraction vésiculaire. Ils ont, en outre, constaté que la pression cholédocique reste aux environs de 60 à 70 millimètres de bile avec de faibles variations, tandis que le sphincter peut normalement résister à 120 à 130 millimètres de solution saline. Seules les actions abaissant le tonus du sphincter pourraient donc provoquer le passage de la bile dans le duodénum à la faveur de la pression vésiculaire inspiratoire ; ainsi agissent le chyme gastrique ou le sulfate de magnésie. Quand le sphincter d'Oddi est un peu relâché par le passage du chyme ou par une action nerveuse quelconque, la pression abdominale à l'inspiration projette la bile vésiculaire dans le duodénum.

Cette théorie de l'évacuation biliaire passive sous l'influence de la pression inspiratoire développée dans l'abdomen n'est pas nouvelle et a été déjà soutenue autrefois par Cannon et par plusieurs autres. Il y a plus de trente ans, Doyon écrivait à ce sujet dans son travail fondamental sur la contractilité des voies biliaires des phrases qui restent pleines d'actualité : « On reconnaîtra qu'il est peu probable que l'action du diaphragme, de l'estomac ou du duo-

dénum, puisse s'exercer sur la vésicule ou les voies biliaires d'une manière efficace dans les conditions physiologiques normales. On ne comprendrait pas, du reste, qu'il puisse en être ainsi. Comment admettre qu'à chaque secousse un peu vive, la bile soit déversée en plus grande abondance dans le duodénum Le fonctionnement des organes n'est pas laissé ainsi au hasard. Aussi admettrons-nous que les voies biliaires constituent un appareil de régulation de l'excrétion de la bile ». Nous ajouterons que, parmi les auteurs qui, dans ces derniers temps, ont observé l'écoulement biliaire au niveau de la papille de Vater, aucun n'a jamais mentionné un rythme d'évacuation réglé sur les mouvements respiratoires. Si les expériences avec bile vésiculaire artificiellement colorée, expériences ci-dessus mentionnées, n'ont pas, comme le voulaient leurs auteurs, démontré l'absence de contractilité vésiculaire, du moins auront-elles pu manifester l'action du rythme respiratoire sur l'écoulement biliaire. Il n'en a rien été bien que les conditions expérimentales fussent par ailleurs favorables.

Fig. 1. — Vésicule biliaire normalement distendue telle qu'on la trouve chez un chat sacrifié à l'état de jeûne (d'après Whitaker) *in Journ. am. med. ass.* 14 mai 1927.

Des expériences plus récentes ont permis à Whitaker de contredire formellement cette théorie de l'évacuation vésiculaire passive sous l'influence de la pression respiratoire. L'observation d'une vésicule biliaire artificielle lui a montré qu'il n'y a aucune évacuation après le repas, ce qui montre la nécessité d'un élément actif dans ladite évacuation. Le même auteur, ayant injecté avec de l'huile iodée une vésicule de chat, a pu constater par la radiographie que ni l'inspiration, ni l'effort ne réalisent le vidage, même quand le sphincter d'Oddi est coupé. Poter et Mann, d'une part, Mac Master, d'autre part, ont conclu à la suite de mensurations directes sur des animaux normaux que la pression respiratoire n'exerce aucun rôle sur l'évacuation de la vésicule. Enfin Higgins et Mann ont montré que chez le brochet dont la respiration se fait par branchies, sans intervention du diaphragme, la vésicule biliaire se vide aussi bien sous l'action des graisses que chez les mammifères.

c) *D'autres auteurs tels que Copher, Kodama et Graham, niant également le pouvoir contractile de la vésicule, ont admis que l'évacuation du réservoir*

biliaire tient principalement à la distension et à l'élasticité de sa paroi. La fermeture du sphincter d'Oddi réalisant le remplissage du cholécyste sous pression, le relâchement dudit sphincter permettrait la rétraction et le vidage du réservoir biliaire, lequel se continuerait ensuite par le principe du siphon. Ainsi la fonction principale reviendrait au relâchement du sphincter du cholédoque. Il est probable qu'effectivement celui-ci permet l'écoulement d'une certaine partie de la bile cholécystique lorsque la vésicule est préalablement distendue, mais cela ne résume pas tout le problème. Whitaker l'a étudié au moyen de cholécystogrammes pratiqués sur des chiens à jeun, c'est-à-dire ayant la vésicule distendue. Il a constaté dans ces conditions qu'après section du sphincter du cholédoque, l'ombre vésiculaire diminue un peu de volume, mais sans disparaître complètement au cours d'une observation prolongée pendant 18 heures et même plus. Au contraire, chez les mêmes animaux, l'absorption d'un repas de graisse fait disparaître l'ombre vésiculaire de 4 à 8 heures après ledit repas. Chez des chats dont le sphincter cholédocien est coupé et la vésicule remplie sans distension par de l'huile iodée, l'auteur a également constaté par les examens radiographiques que l'huile iodée reste dans la vésicule pendant 2 jours au moins, pourvu que l'animal ne soit pas nourri. Ceci prouve que ni l'élasticité vésiculaire, ni le relâchement du sphincter n'ont d'importance dans l'évacuation du réservoir biliaire.

Fig. 2. — Vésicule biliaire en état de collapsus, complètement vide et contractée telle qu'on l'observe chez un chat sacrifié après un repas composé d'une émulsion d'huile d'olive. Cette figure est intéressante à rapprocher de la précédente (d'après Whitaker).

Whitaker a d'autre part montré que, après un repas de graisse, la vésicule se vide si complètement que pas une goutte de bile ne tombe de sa lumière. Ceci est une preuve décisive que la force élastique n'est pas ou n'est qu'accessoirement l'élément actif du vidage vésiculaire. Un tissu élastique ne peut, en effet, se rétracter que s'il est au préalable sous tension et, au surplus, les muscles lisses passent habituellement pour être à peu près privés d'élasticité. Le vidage de la vésicule ne peut donc être obtenu que par la contraction et le tonus du muscle vésiculaire.

Burget a défendu également la théorie du vidage vésiculaire par simple intervention de la force élastique. Pour lui, la vésicule est incapable de con-

tractions qui agissent de façon importante sur l'écoulement de la bile et celui-ci est réglé par les variations du tonus duodénal qui, à certains moments de relâchement, permet à la vésicule sous tension de se débarrasser de l'excès de son contenu en vertu de son élasticité, mais non de sa contractilité. Il pense que ce qui a fait croire à tort à une contraction vésiculaire, c'est que dans l'expérimentation animale, toute lésion de la paroi du cholécyste ou de sa circulation entraîne de l'œdème pariétal par le fait duquel la pression intravésiculaire semble augmentée. Les nombreuses expériences que nous avons rappelées plus haut font justice de cette assertion.

d) *Certains auteurs ont encore émis une dernière hypothèse pour démontrer l'absence de contraction vésiculaire. Ils pensent que le courant de la bile du foie détermine le vidage du cholécyste par aspiration.* Ceci paraît peu vraisemblable. Whitaker a constaté qu'après l'administration de sels biliaires qui stimulent, comme on le sait, la sécrétion et, par conséquent, l'écoulement de la bile du foie, l'ombre vésiculaire, contrôlée par la radiographie persiste un temps normal. De même, pendant le jeûne, quoique il y ait certaines décharges de bile dans l'intestin ainsi que l'a montré Rost, l'ombre vésiculaire persiste entière un certain nombre de jours. Bien plus, Menees et Robinson, Sosman, Whitaker et Edson ont vu souvent dans ces conditions l'ombre devenir de plus en plus dense à mesure que la vésicule se vide, et bien que le volume de la bile opaque devienne plus petit. Ceci indique que le contenu de la vésicule continue de se concentrer pendant l'évacuation, phénomène irréalisable dans le cas où ledit contenu serait incessamment dilué par un courant de bile venant du foie. Rappelons aussi que l'huile iodée peut rester plusieurs jours dans la vésicule biliaire du chat à jeun sans que puisse être démontrée aucune pénétration de bile nouvelle. Cependant dès qu'un repas de graisse est donné, on voit se déclancher pendant 10 à 15 minutes un écoulement ininterrompu de bile que démontre la diminution progressive du volume de la vésicule biliaire. L'aspiration créée par le courant cholédocique ne joue donc aucun rôle. Seule entre en jeu la contraction provoquée de la vésicule.

II. — EXPÉRIENCES DÉMONTRANT LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE

Aux expériences et théories précédentes qu'il est, comme on l'a vu, facile de réfuter, s'oppose la conception, classique depuis Doyon, qui attribue le vidage vésiculaire à l'action propre de sa musculature. Cette conception s'appuie à l'heure actuelle sur de nombreux travaux récents. En dehors de nos recherches personnelles, prennent place ici celles de Lieb et Mac Whorter, de Whitaker, Boyden, Mac Master et Elman, Higgins et Mann en Nord-Amérique, de Demel et Brümmelkamp en Allemagne, de Ischiyama au Japon.

La preuve de la contractilité vésiculaire a été donnée de différentes manières et on peut répartir en catégories distinctes les recherches qui l'ont établie, suivant qu'elles ont porté sur la vésicule séparée du corps de l'animal ou sur l'animal vivant, sur la vésicule humaine au cours des lapa-

rotomies, sur la vésicule humaine ou animale étudiée radiologiquement. Nous envisagerons ces différents travaux expérimentaux en des chapitres différents.

a) *ÉTUDE DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE SUR LA VÉSICULE SÉPARÉE DU CORPS*

Ce mode d'investigation avait été adopté il y a une dizaine d'années par C. Lieb et Mac Whorter (1915), mais nous ignorions leurs travaux lorsqu'en 1924-1925 nous avons entrepris les nôtres. Presque en même temps d'ailleurs, des recherches analogues et pleinement confirmatives ont été poursuivies par Fukujiro Ischiyama au Japon. Nous croyons devoir exposer avec détails la technique et les résultats des expériences qui nous ont permis de démontrer la contraction de la vésicule extraite de l'animal.

Au point de vue technique la première difficulté réside dans l'inscription des contractions. Pour cela un fil, utilisé comme moyen de transmission, est fixé d'un côté à un levier muni d'un style inscripteur léger et sensible, tandis que, de l'autre côté, il enlace un anneau prélevé sur la vésicule biliaire et relié par ailleurs à une tige immobile. Cette dernière, la vésicule et le levier sont disposés de telle manière que le tout puisse glisser sur un support en métal. Ce dispositif permet, lorsque la vésicule est en place, de la descendre dans un vase contenant du sérum dont la température est maintenue constante par un bain-marie électrique. Pour monter la vésicule, nous la prenons aussitôt qu'elle est détachée de l'animal, et après avoir coupé rapidement le fond et le col, nous attachons, comme il a été dit plus haut, cet anneau à l'aide d'agrafes de laboratoire d'un côté au fil du levier inscripteur, de l'autre à la tige fixe. Un dispositif permet de donner au fil de transmission la tension nécessaire à la sensibilité du levier inscripteur. Comme sérum nous nous servons de la solution de Ringer dans laquelle nous ajoutons parfois un tiers de sang défibriné.

Les chiens sont toujours à jeun depuis 24 heures. Cette dernière précaution peut paraître superflue au premier abord pour des expériences *in vitro*. Néanmoins il nous semble que la paroi vésiculaire des chiens qui ont eu récemment leur repas se montre faible au point de vue des contractions.

La température a été presque toujours notée sur nos tracés. Quand elle n'est pas indiquée, on doit savoir qu'elle n'a pas dépassé 41°. Cette manière de faire a son importance, car nous verrons plus loin que la température influe grandement sur la brusquerie et l'étendue de la contraction.

Nous avons employé des vitesses variables du cylindre enregistreur, vitesses dont les principales sont approximativement les suivantes : 1 mètre en 30 secondes ; 1 mètre en 2 heures ; 1 mètre en 4 heures.

Nous envisagerons successivement :

a) *Les contractions vésiculaires spontanées ;*

b) *Les contractions vésiculaires provoquées par les agents physico-chimiques ainsi que par les agents pharmacodynamiques doués d'une action élective sur le système végétatif.*

a) **Les contractions vésiculaires spontanées.** — Sous le nom de con-

tractions vésiculaires spontanées, nous entendons celles qui se produisent dans la paroi vésiculaire en dehors de toute manipulation susceptible d'augmenter le pouvoir contractile de la vésicule et, en particulier, sans aucune influence des drogues.

Doyon étudiant ces contractions *in vivo* a constaté sur le tracé « des ondulations qui traduisent des phases alternatives de contraction et de relâchement des parois de la vésicule ». Dans une expérience sur le chien, il a observé qu'il se produit sur le tracé deux ondulations successives, l'une d'une durée d'une demi-heure environ, l'autre d'une durée de deux heures. Aussi a-t-il pu conclure que la contraction est rythmique et péristaltique.

Nos recherches confirment cette expérience, mais les choses ne se passent pas toujours si simplement et paraissent habituellement plus complexes.

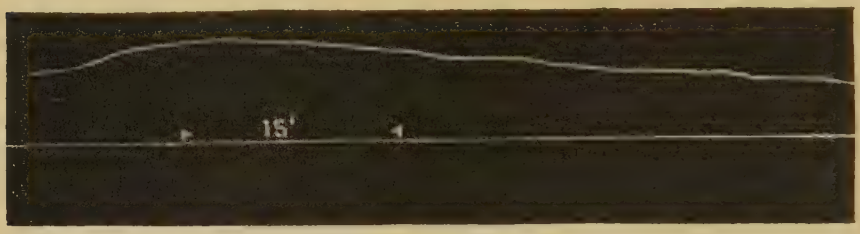


Fig. 3 (réduite de 1/3). — *Une contraction vésiculaire spontanée isolée* (seul type décrit par Doyon).

Dans un premier groupe d'expériences, nous obtenons un tracé qui est tout à fait identique à celui de Doyon. La contraction est lente à paraître et encore plus lente à disparaître. Elle met plusieurs dizaines de minutes à s'établir et des heures à compléter son évolution. La courbe est presque lisse, laissant cependant distinguer quelques oscillations qui sont aussi très lentes et effacées (fig. 3 et 11). Dans un autre groupe de faits les choses se présentent de façon différente. Dès le début de l'expérience, l'aiguille commence à faire de petites oscillations qui ne demandent pour s'accomplir ni des heures, ni des minutes, mais seulement 20 ou 30 secondes. L'ascension est plutôt brusque et la descente plutôt lente. En d'autres termes, si 2 secondes suffisent pour la montée, il en faut 20 pour la descente. Cette première phase ne dure pas longtemps. Après quelques minutes les petites contractions commencent à s'effacer (fig. 4) pour faire place à une contraction qui bientôt ne présente plus ou presque plus d'irrégularité. A partir de ce moment, c'est en somme un tracé du premier groupe qu'on obtient. Dans un troisième et dernier groupe d'expériences, le tracé paraît être intermédiaire entre les deux types précédents, en ce sens que la courbe, au lieu d'être lisse comme dans le premier ou interrompue au début par de petites contractions comme dans le second, présente seulement une ligne ascendante avec aspérités plus ou moins accusées.

Nous avions fini ces expériences sur les contractions spontanées quand nous avons pris connaissance du travail de Charles C. Lieb et John E. Mc

Whorter. Nos conclusions confirment, à quelques détails près, les recherches de ces auteurs en ce qui concerne les contractions petites et lentes.

De ces constatations se dégage une première conclusion. La contraction vésiculaire discutée par tant d'auteurs contemporains paraît un fait indéniable. Mais les observations précitées permettent en outre de préciser l'aspect de cette contraction. Elle se présente sous deux formes. Une première, la contraction de fond, a une évolution qui se chiffre par heures, avec une ascension très lente et une descente beaucoup plus lente encore. Outre cette contraction de fond ou mieux avant son commencement, il existe un second type fait d'ondes petites et fréquentes qui demandent quelques secondes pour évoluer et ne sont apparentes que dans les 10 à 12 premières minutes de l'expérience. Passé ce délai, ces petites contractions disparaissent comme si l'état de tension doucement progressive de la vésicule finissait par les absorber.

Ces notions sont confirmées par les recherches de Fukujiro Ichiyama. D'après cet auteur, la vésicule extirpée manifeste son automatisme lorsqu'elle est plongée dans un liquide nutritif surtout s'il contient de l'oxygène. Toutefois, l'automatisme n'apparaîtrait que de 40 à 60 minutes après le séjour dela vésicule dans le liquide nutritif. L'optimum thermique serait à 38°. Avec les températures au-dessus de 40° et au-dessous de 36° la vésicule se relâcherait fortement. Sur le premier de ces points, nous verrons que nos expériences avec les tracés que nous présentons contredisent celles de l'auteur japonais.

Fig. 4 (réduite de 1/3). — *Les contractions vésiculaires spontanées* au complet. La courbe commence sur le tracé du milieu et montre sur ce point les petites contractions (2 à 3 par minute) qui s'effacent au fur et à mesure que se développe la lente contraction tonique. Le tracé se poursuit par la ligne du haut où l'on voit la même contraction continuer de se développer après 30 minutes, puis, vers le milieu, commencer à décroître. Elle finit sur la ligne du bas après 66 minutes.

Remarquons que nous avons inscrit les contractions prises sur un segment circulaire de la vésicule. Elles sont, nous l'avons vu, indéniables, mais, il

faut l'avouer, d'une très petite étendue. Cette faiblesse apparaît notamment évidente, si l'on confronte, comme on le fait souvent, la contraction de la vésicule avec celle de l'intestin. Mais la vésicule n'a, par comparaison, qu'un faible effort à fournir. Elle contient un liquide qui peut, il est vrai, être parfois épais, mais toujours à un degré moindre que le contenu intestinal. Cette action ne peut donc demander anatomiquement une paroi musculaire et physiologiquement une force de contraction aussi forte que celle de l'intestin. Il y a plus, car la vésicule diffère aussi de l'intestin en ce qu'elle n'est pas un organe à double ouverture, mais à une seule, puisqu'une des extrémités de l'organe est formée par le bas-fond. Il en résulte qu'une contraction faible et beaucoup plus petite que celle de l'intestin, n'en est pas moins active, efficace et susceptible de chasser la bile par la seule issue qui lui est octroyée.

b) ***Les contractions vésiculaires provoquées par les actions physico-chimiques ainsi que par les agents pharmaco-dynamiques doués d'une action élective sur le système végétatif.*** — Comme tout organe constitué par des fibres musculaires lisses, la paroi vésiculaire peut subir des varia-

Fig. 5 (réduite de 1/3). — *Une contraction vésiculaire spontanée avec température basse.* Elle a le même type que les contractions inscrites dans les courbes précédentes à 38°.

tions de son pouvoir contractile *in vitro* sous l'influence d'actions physico-chimiques de même qu'elle peut être modifiée *in vivo* par les divers agents pathologiques. La plupart des recherches entreprises dans ce domaine par d'autres auteurs ont été poursuivies *in vivo* et non *in vitro*. Nous ne connaissons de telles recherches *in vitro* que celles de Doyon, les nôtres et celles de Fukujiro Ischiyama.

Nos observations ont été faites en inscrivant les contractions sur des vésicules plongées dans du sérum chauffé à des températures diverses. La contraction qui est très nette à 14° (fig. 5) s'accuse tout en gardant le même type lorsque la température s'élève jusqu'aux environs de 44° à 45°. Ce ne sont d'ailleurs pas ces contractions qui nous occuperont ici, mais celles qu'on obtient à des températures plus élevées encore. Si, en effet, on atteint 46°, 47°, 48°, l'aspect du tracé change du tout au tout. Au lieu des contractions lentes que nous avons décrites dans le paragraphe précédent on observe, au moment où la température atteint 46°, une contraction brusque et très forte (fig. 6). L'aiguille s'élève à une hauteur qu'elle n'atteint jamais au

cours de sa lente montée dans la contraction habituelle et, de plus, l'ascension se fait d'une façon très rapide, quoique parfois en deux ou trois temps. Dans tous les cas, le tracé montre une ligne verticale, ou même, quand la vitesse est très lente, une ligne oblique en arrière. A cette ascension rapide fait suite une période d'ascension graduelle qui dure quelques minutes. Puis la descente commence et ramène l'aiguille au niveau du point de départ plus vite que ne le faisait la lente contraction tonique spontanée. Cette forte contraction thermique peut être reproduite plusieurs fois pendant une même expérience, mais devient de moins en moins accusée d'une fois à l'autre.

L'action des hautes températures expérimentales paraît donc constituer l'un des plus forts excitants physiques, peut-être même le plus fort, de la

Fig. 6 (réduite de 1/2). — *Une contraction vésiculaire provoquée par l'action d'une température supérieure à 46°.* Malgré la vitesse du cylindre enregistreur qui est plus de deux fois supérieure à celle employée pour la courbe 3, la contraction vésiculaire s'inscrit ici en une ligne verticale et même légèrement oblique en arrière. La décontraction est plus prompte qu'après la contraction spontanée et l'atropine n'a aucune influence sur elle, comme le montre le tracé. Cette contraction peut être reproduite une seconde fois en plus petit en élevant la température au moment de la décontraction.

contraction vésiculaire. Sous cette influence, en effet, le muscle du cholécyste fournit une contraction très accusée dont on ne le croirait, au premier abord, guère capable. Mais cette contraction reste d'une importance plutôt théorique, car, dans les conditions normales, *in vivo*, jamais n'intervient une pareille température. Toutefois il est intéressant de constater que la température n'influe pas sur le type de la contraction vésiculaire tant qu'elle ne dépasse pas 45°. Au-dessous de ce degré, on recueille, en effet, toujours le même type de contraction à ceci près que la réponse se montre plus accusée pour une température élevée que pour une basse (fig. 5).

L'action qu'ont sur la contraction vésiculaire les drogues douées d'une action élective sur le système végétatif a été étudiée avant nous, *in vitro* par Charles C. Lieb et John E. Mac Whorter. Ces auteurs pensaient, et nous avons la même conviction, qu'en utilisant *in vitro* des drogues dont l'action périphérique sur le système végétatif est établie sans conteste, on réalise des conditions aussi favorables que dans l'expérimentation *in vivo*. En cette occurrence, en effet, la perte des conditions d'observation de l'état physiologique normal est largement compensée par la certitude de déterminer une action périphérique tout à fait élective sur la vésicule.

Pour ces auteurs, la *pilocarpine* augmente le tonus du muscle vésiculaire et cette augmentation peut durer un temps très long, les petites contractions disparaissant quand l'effet atteint son maximum. La *physostigmine* aurait la même action, tandis que *l'atropine* amènerait le relâchement. Cette dernière action est toutefois liée au tonus de la vésicule. Si, soit spontanément, soit sous l'action d'une drogue, celui-ci est élevé, le relâchement paraît très évident, Quand, au contraire, le tonus est faible, l'atropine produit un effet petit ou nul. Ajoutons enfin que, d'après les mêmes auteurs, *l'épinéphrine* provoque le relâchement de la paroi vésiculaire et diminue l'ampleur des mouvements spontanés.

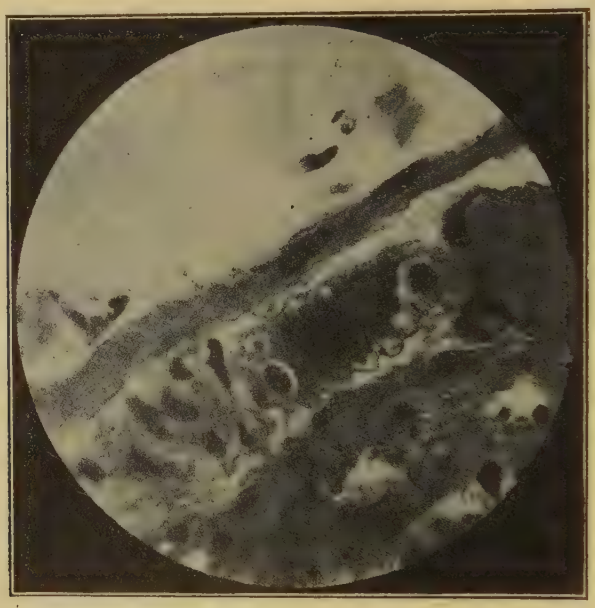


Fig. 7. — Les cellules ganglionnaires qui assurent la contraction automatique de la vésicule (d'apres Ischiyama).

Nos propres expériences ont été poursuivies à l'aide du dispositif expérimental exposé plus haut et les doses que nous avons employées ont naturellement varié pour une même substance ; mais d'une façon générale nous nous sommes plutôt fixés aux doses fortes. Nous avons utilisé les notions que l'on doit à Danielopolu de Bucarest et à son école sur l'amphotonie des tests végétatifs et l'importance de doses par rapport à l'action obtenue. Il est regrettable qu'on n'ait pas tenu compte de ces notions dans les expériences faites *in vivo* et, en tout cas, désormais on ne pourra plus les ignorer dans des recherches de ce genre. Pour les expériences *in vitro* l'intérêt est moins grand, étant donné que les doses employées sont toujours très fortes.

La *pilocarpine* nous a paru posséder une double action Elle augmente la

brusquerie, l'amplitude et la durée de la grande contraction de façon constante (fig. 8). Dans des cas rares elle provoque en outre, au début de l'expérience, alors que la forte contraction tonique n'a pas encore eu lieu, une contraction nette et brusque qui se maintient 2 à 3 minutes puis disparaît (fig. 9). A partir de ce moment la grande contraction tonique étant déclanchée, il est impossible de reproduire la précédente sur le même tracé. Étant donnée la place que celle-ci occupe, son évolution plutôt brusque, sa brièveté relative, nous nous demandons si elle ne représente pas l'exagération d'une des petites contractions que nous avons décrites en seconde ligne à propos de contractions spontanées de la vésicule. Comme celles-ci, cette contraction pilocarpinique est d'ailleurs difficile à obtenir, car nous ne l'avons observée que deux fois. Nous avons étudié l'action conjuguée des hautes températures et de la pilocarpine et avons constaté qu'en plongeant, par exemple, la vésicule pilocarpinisée dans un bain de 46°, on obtient la contraction vésiculaire la plus prompte qui soit (fig. 10).

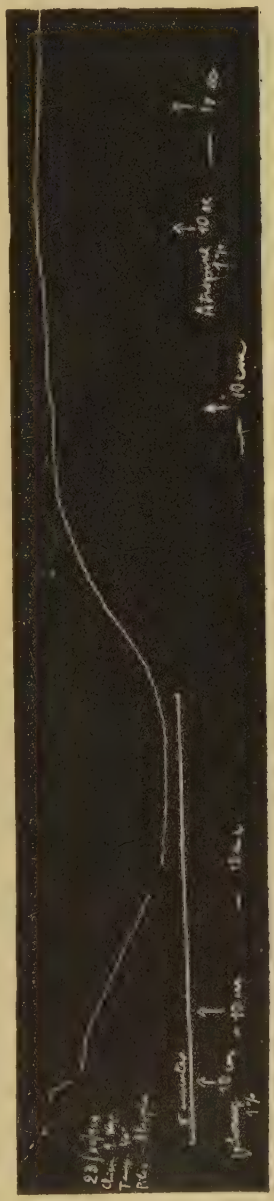


Fig. 8 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire.* Les drogues sont mélangées dans un verre avec 150 cmc. de sérum. La contraction est plus prompte plus durable et ne revient au niveau primitif qu'après 1 h. 40.

L'atropine agit différemment suivant qu'on considère la grande contraction tonique ou la dernière contraction pilocarpinique décrite plus haut. Entre nos mains elle n'a jamais fait cesser la contraction tonique spontanée, malgré un très grand nombre d'expériences (fig. 11 et 15). Elle n'a jamais déterminé non plus une décontraction tant soit peu accentuée dans la contraction tonique exagérée par la pilocarpine (fig. 12). Le même résultat négatif a été observé sur les puissantes contractions obtenues à l'aide des hautes températures (fig. 6). Enfin, si on fait agir l'atropine dès le début de l'expérience, on voit que la contraction normale, pilocarpinique ou thermique, se produit quand même (fig. 13 et 14). Dans une expérience, nous avons étudié l'action de l'atropine sur une contraction pilocarpinique isolée. La décontraction a été obtenue d'une manière assez brusque. Toutefois nous devons mentionner qu'il est difficile d'interpréter ce résultat, parce que la contraction pilocarpinique cesse d'elle-même assez vite. D'autre part, nous n'avons pas eu la possibilité de

renouveler notre observation, étant donnée la difficulté d'obtenir la contraction pilocarpinique isolée.

Fig. 9 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine à doses élevées sur la contraction vésiculaire.* Après une première application de la drogue apparaît une contraction brusque et forte, puis la courbe revient en 8 à 10 minutes au niveau de départ. Ensuite se développe une contraction tonique qui dure plus de 3 heures et sur cette contraction tonique l'atropine est sans action.

L'ésérine nous a semblé avoir la même action que la pilocarpine sur la contraction tonique (fig. 15). Toutefois nous ne pouvons affirmer qu'il soit possible d'obtenir avec elle une contraction isolée analogue à celle que nous

Fig. 10 (réduite de 1/2). — *Action de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire en milieu porté à une température élevée.* Dans ces conditions, malgré l'emploi d'une faible dose de pilocarpine, on obtient avec la haute température une contraction vésiculaire très prompte et ample.

avons vue avec la pilocarpine. Notre incertitude tient à ce que nous n'avons fait que deux expériences avec l'ésérine.

L'adrénaline ne modifie pas la lente contraction tonique (fig. 12). Appliquée dès le début de l'expérience, elle n'empêche pas cette contraction

de se produire (fig. 15). Tout au plus la contraction paraît-elle d'une moin-

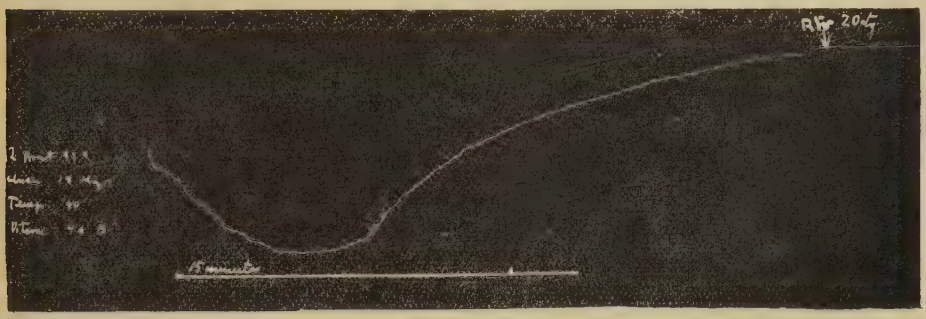


Fig. 11 (réduite de 1/2). — *Action nulle de l'atropine sur la contraction vésiculaire spontanée.*

dre intensité sur quelques tracés. Et encore ce fait est-il difficile à appré-

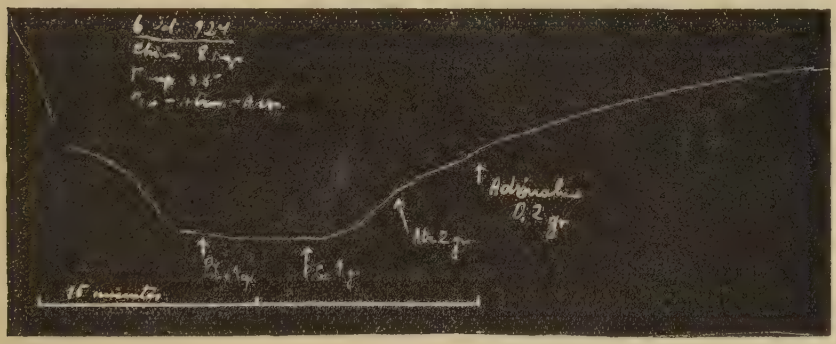


Fig. 12 (réduite de 1/3). — *Action de l'atropine et de l'adrénaline sur la contraction vésiculaire exagérée par la pilocarpine.* Malgré l'élévation des doses employées cette action reste nulle sur la contraction tonique exagérée par la pilocarpine.

cier, car, en dehors de toute action surajoutée, l'amplitude de la contraction

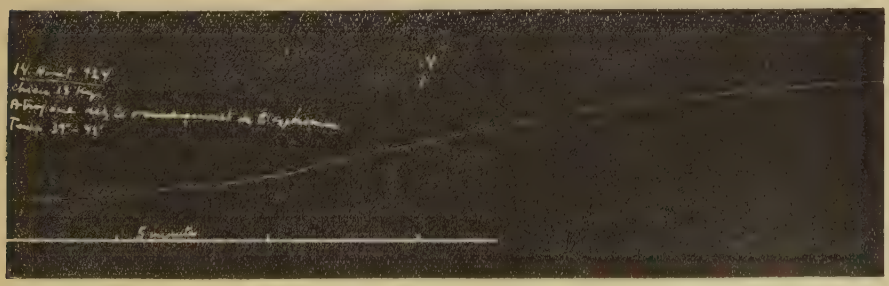


Fig. 13 (réduite de 1/2). — *Action de l'atropine sur la contraction vésiculaire.* Même lorsqu'elle est appliquée dès le commencement de l'expérience, l'atropine n'empêche pas la contraction vésiculaire.

varie d'une vésicule à l'autre. Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer l'action de l'adrénaline sur une contraction pilocarpinique isolée.

Ces expériences nous paraissent jeter quelque lumière sur l'innervation de la tunique musculaire du cholécyste. On sait que cette tunique possède dans son épaisseur des ganglions auto-moteurs (fig. 7) qui, à eux seuls, peuvent provoquer les contractions spontanées. C'est sur ces centres automoteurs qu'agissent les nerfs extrinsèques, vague et sympathique. Nos recherches faites à l'aide des tests pharmacologiques du système végétatif fournissent des résultats intéressants en ce qui touche l'action du vague. C'est lui qui représente, d'après elles, le nerf excito-moteur de la vésicule. Il agit nettement sur la fonction contractile en exagérant la contraction tonique, voire même en provoquant de fortes contractions isolées. La section physiologique du vague par l'atropine ne détermine cependant pas la suppression de la contraction vésiculaire. Tout au plus arrête-t-elle la contraction pilocarpinique isolée.

Fig. 14 (réduite de 1/2). — *Action de l'atropine sur la contraction vésiculaire provoquée par les hautes températures.* Sur une vésicule atropinée l'action des hautes températures persiste.

Ces constations s'écartent nettement de celles qu'ont obtenues la pulpart des expérimentateurs *in vivo*. Elles appuient et complètent par contre celles de Lieb et Mac Whorter qui ont effleuré ce sujet. Eux seuls ont noté que parfois l'atropine n'amène pas de relâchement de la paroi vésiculaire.

Les recherches très complètes de Fukujiro Ichiyama ont sur plusieurs points confirmé ces notions. D'après cet auteur la *pilocarpine* et la *physostigmine*, augmentent le tonus musculaire de la vésicule, mais diminuent la contraction automatique. L'*atropine* aurait une action complexe; à petites doses elle inhiberait à la longue les contractions spontanées; à doses moyennes elle les provoquerait; à grosses doses elle les inhiberait dès le début. L'*adrénaline* aurait aussi une action variable sans

rapport avec les doses, sauf sur la vésicule dépouillée de sa séreuse qu'elle inhibe toujours complètement. Le *chlorure de baryum* paraît être le plus fort excitant du tonus et de la contraction. Ischiyama a cru découvrir une *hormone* dans la paroi vésiculaire, hormone qui est analogue à la choline diffuse dans le liquide nutritif où est plongée la vésicule. C'est pourquoi l'action des drogues est différente sur la vésicule dépouillée de sa séreuse. L'hormone analogue à la choline agit sur les cellules ganglionnaires propres de la paroi vésiculaire (fig. 7) qui constituent le centre des mouvements autonomes. Il est vraisemblable qu'en dehors de l'hormone principale il en existe une accessoire, car l'atropine a une action variable même sur la vésicule biliaire dépouillée de sa séreuse et les choses se passent comme si une paralysie d'une partie de la musculature entraînait la contraction d'un autre segment.

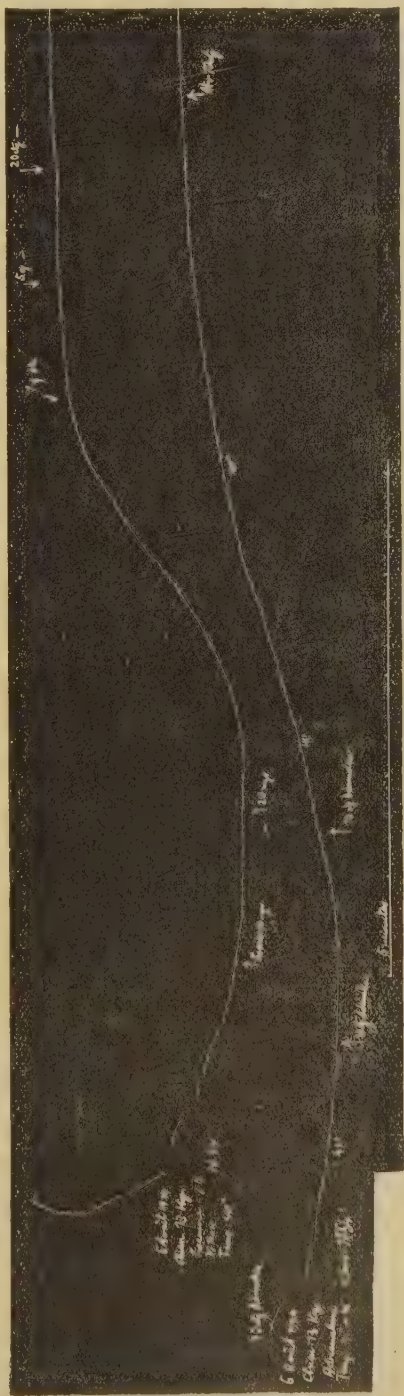


Fig. 15 (réduite de 2/3). — *Action de l'adrénaline et de l'ésérine sur la contraction vésiculaire.* Sur le tracé inférieur on voit que l'adrénaline administrée dès le début de l'expérience n'empêche pas la contraction vésiculaire. Sur le tracé supérieur on voit que l'ésérine a une action analogue à celle de la pilocarpine sur la contraction vésiculaire. Sur les deux tracés on peut constater l'absence d'action de l'atropine.

b) *ÉTUDE DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE SUR L'ANIMAL VIVANT*

L'étude de la contractilité vésiculaire sur l'animal vivant a été la première en date et a été entreprise par Doyon, Bainbridge et Dale ainsi que par Seizaburo Okada de Tokio. Elle ne présente peut-être pas de très grands avantages et, même si ceux-ci existent, ils sont, en partie, détruits par les nombreuses causes d'erreur dont est passible l'expérimen-

tation dans ces conditions. En admettant que celles-ci puissent être réduites au minimum quand on limite les recherches aux contractions spontanées de la vésicule, elles reprennent une grande importance dès qu'on sort de ce cadre restreint et qu'on se propose, par exemple, d'étudier l'action pharmacodynamique des drogues sur la motricité vésiculaire. En pareil cas, comme nous l'avons déjà indiqué plus haut, les conditions d'observations sont loin d'être simples et les réactions de la vésicule sont souvent masquées par les actions exercées sur les autres organes abdominaux et même sur la tension sanguine. On peut formuler les mêmes critiques contre les recherches qui essaient de montrer *in vivo* l'effet produit sur la vésicule par l'excitation ou la section des nerfs végétatifs. Ce qui prouve d'ailleurs de façon évidente l'imperfection de cette méthode expérimentale, c'est que, des auteurs différents employant des techniques sensiblement identiques, ont obtenu des résultats tout à fait contradictoires.

L'étude des contractions vésiculaires spontanées sur l'animal vivant n'avait pas été envisagée par Doyon qui s'est surtout intéressé aux contractions provoquées. Par contre Bainbridge et Dale, faisant les mêmes recherches *in vivo*, ont décrit des petites contractions spontanées fréquentes qui seraient analogues à celles que nous décrivons plus haut et se reproduiraient 1 à 3 fois par minute. Ce sont d'ailleurs les seules qu'ils admettent comme contractions spontanées, car ils ne font pas mention de la contraction lente qui est cependant toujours présente. Leurs expériences nous paraissent critiquables et entachées de toutes les causes d'erreur que comporte l'observation *in situ*.

Seizaburo Okada, de Tokio, travaillant sur deux chiens porteurs de fistules vésiculaires et non anesthésiés, introduit dans la vésicule à travers la fistule un ballon de caoutchouc fixé à un tube de verre lequel est relié lui-même à un manomètre enregistreur. Dans ces conditions il observe de même ces contractions fréquentes (1-5 par minute). Il remarque aussi que ce type de contractions n'est pas toujours réalisé et qu'elles peuvent commencer ou s'arrêter sans cause apparente. De leur côté Mann et Giordano ont noté des variations rythmiques de la pression chez des chiens ayant une fistule permanente de la vésicule biliaire, variations qu'on doit attribuer à des mouvements de la vésicule biliaire.

L'étude des contractions vésiculaires provoquées sur l'animal vivant par les actions physico-chimiques ou par les agents pharmacodynamiques a été pour la première fois entreprise par Laborde qui a observé les contractions vésiculaires sous l'action des agents chimiques. Il a montré que l'introduction d'une solution *d'acide azotique* dans la vésicule est suivie d'une rétraction forte avec contractions fibrillaires et vermiculaires dans le sens longitudinal. Ranvier, Doyon ont observé les effets du *courant électrique* sur la vésicule et constaté que celle-ci réagit énergiquement à cette excitation. Les contractions qu'on obtient avec le courant électrique s'accusent progressivement après une longue période latente et ont une longue durée. Ces caractères sont ceux de la contraction pour n'importe quel muscle lisse, à cela près que « la contraction de la vésicule biliaire est la plus lente de toutes celles qui sont connues » (Doyon). L'effet de la *chaleur* sur la contraction vésiculaire

n'a pas été suivi aussi complètement. Toutefois Doyon, dans son étude sur les contractions spontanées des voies biliaires, fait bien mention de l'influence thermique. « On peut constater, dit-il, qu'il se produit sur le tracé des ondulations d'autant plus accusées que la température est plus élevée. »

Doyon, après injection de *pilocarpine in vivo* a toujours observé une contraction forte et durable. Par contre, l'*atropine* provoque au contraire le relâchement de la vésicule.

Pour Bainbridge et Dale, l'*atropine* en injection intra-veineuse déterminerait le relâchement de la paroi vésiculaire. L'*adrénaline* injectée de la même façon produirait également l'inhibition au même degré que l'excitation du splanchnique. Par contre, en l'appliquant directement sur la vésicule d'un animal préalablement saigné, on observerait un effet moteur net comparable à celui qui est mentionné plus haut après l'excitation du bout périphérique du splanchnique droit. La *pilocarpine* enfin provoquerait une contraction de la paroi vésiculaire, mais celle-ci, au dire des auteurs, serait seulement une apparence produite par la tuméfaction hépatique consécutive à l'injection de pilocarpine. D'après eux, en appliquant directement celle-ci sur la vésicule, on n'observerait plus le même phénomène.

Langley, étudiant l'action exercée par l'injection *d'extrait surrénal* sur la sécrétion biliaire, trouve qu'au commencement de l'expérience on recueille une quantité de bile anormalement faible. Cette diminution reconnaîtrait, d'après lui, comme cause l'inhibition du tonus de la vésicule et par conséquent l'accumulation de la bile dans le réservoir biliaire.

Les travaux de Fukujiro Ichiyama ont apporté une confirmation à l'existence des contractions vésiculaires observées sur l'animal vivant et à leur rôle dans l'évacuation de la bile. Indépendamment des observations sur les vésicules extirpées, l'auteur a, en effet, poursuivi d'autres recherches sur des chiens porteurs de fistules duodénales et chez lesquels il mettait le sphincter d'Oddi hors de cause par section. Dans ces conditions le savant japonais obtenait un écoulement continu de la bile avec conservation relativement longue de la santé de l'animal, mais très rapidement infection des voies biliaires. Chez les animaux ainsi préparés il a constaté que la peptone, le lait, l'extrait de viande provoquent une forte évacuation. Il en est de même, quoique à un plus faible degré, du sulfate de magnésie et de l'acide chlorhydrique. Le temps perdu de la réaction est, dans ces cas, aux environs de 40 minutes. Avec une injection sous-cutanée de *pilocarpine* on obtient en 3 à 12 minutes l'évacuation de la bile vésiculaire, cette évacuation étant beaucoup plus rapide que chez les chiens porteurs d'une simple fistule duodénale sans incision du sphincter, ce qui tient d'après l'auteur à ce que, dans son dispositif spécial, la contraction simultanée du sphincter d'Oddi est éliminée. L'*atropine* et la *scopolamine* agissent au contraire en diminuant et même en arrêtant l'excrétion biliaire, cette action étant encore plus nette quand on a préalablement accentué l'excrétion par une injection de pilocarpine. Avec l'*adrénaline* les résultats sont inconstants, mais il y a le plus souvent diminution. Il en est de même, surtout au début, avec la *nicotine* qui fait tomber la pression interne des voies biliaires.

Taylor et Wilson ont, de leur côté, observé que dans certains cas les injections intra-veineuses *d'adrénaline* donnent lieu à des contractions rythmiques alors que les injections de pilocarpine restent sans effet.

Whitaker a fourni une autre preuve intéressante de la force musculaire développée par la vésicule. Il s'est servi pour cela de calculs biliaires récemment enlevés dans une vésicule humaine et les a placés dans la vésicule biliaire d'un chat. L'animal, une fois guéri, a été normalement nourri et, un ou deux jours

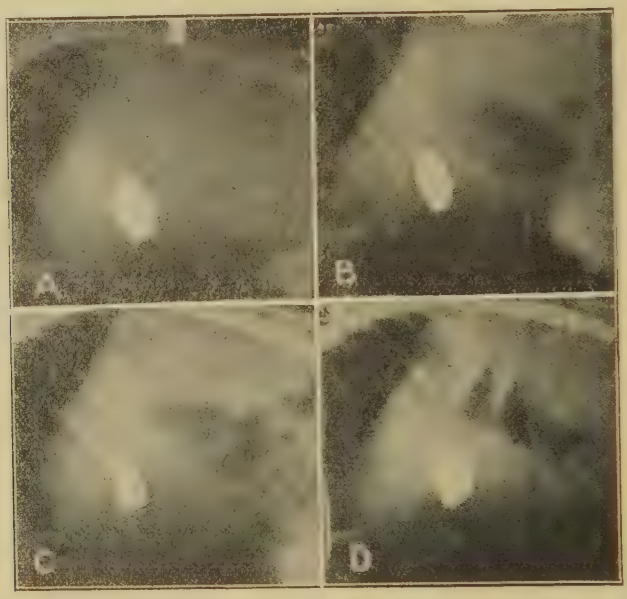


Fig. 16. — A, cholécystographie de la vésicule biliaire au repos telle qu'on peut l'observer chez un chat deux jours après qu'elle a été remplie d'huile iodée au cours d'une laparotomie, l'animal ayant été laissé à jeun depuis l'opération; — B, la même vésicule après que l'animal a été nourri avec des jaunes d'œuf ; — C, une heure après le même repas, la vésicule présente une élongation marquée due à la mise en action des fibres circulaires de sa paroi, mais le vidage vésiculaire est très incomplet à cause du mauvais état de l'animal ; — D, deux heures après le repas, l'effort de vidage est terminé et n'a expulsé qu'une faible partie du contenu cholécystique, ce qui montre comment la stase peut être réalisée dans la vésicule par l'atonie de sa paroi (d'après Whitaker).

plus tard, sont apparus des signes d'obstruction biliaire complète. L'autopsie montra que des calculs, quoique plus gros que les conduits biliaires s'étaient engagés sous la pression vésiculaire et qu'ils déterminaient une occlusion complète du cholédoque ainsi qu'une dilatation marquée de la vésicule (fig. 17). L'expérience plusieurs fois renouvelée a donné chaque fois le même résultat. Dans d'autres expériences on a introduit, à la fois, de l'huile iodée et des calculs dans la vésicule des animaux, l'organe étant toutefois laissé flasque, c'est-à-dire non distendu. Dans les premières heures qui ont suivi l'opération, on n'a pas observé de modifications radiologiques de l'ombre vésiculaire témoignant soit du remplissage, soit de l'évacuation du réservoir

biliaire. Mais, dès que l'animal a été nourri, une partie de l'huile a été expulsée et, avec elle, certains calculs. Comme on part dans cette expérience d'une vésicule biliaire non distendue, on ne peut mettre ici en cause le facteur élasticité. Ces constatations démontrent donc de façon péremptoire que la paroi vésiculaire est douée d'une fonction contractile et qu'à cette propriété est due l'évacuation de la bile cholécystique.

— Mac Master et Elman ont mis en lumière le rôle actif de la tunique

Fig. 17. — Calcul biliaire bloquant le cholédoque dans lequel il a été engagé de force par les contractions vésiculaires consécutives à l'alimentation Au cours d'une laparotomie, quelques petits calculs à facette provenant d'un opéré ont été placés dans la vésicule biliaire d'un chat. Cinq heures après, l'animal a été nourri avec des jaunes d'œuf et ultérieurement l'alimentation a été continuée. Quatre jours plus tard, la jaunisse est apparue et n'a cessé de s'intensifier jusqu'au moment où l'animal a été sacrifié six jours après l'opération. Le calcul était bloqué dans le cholédoque, au niveau de l'abouchement du cholédoque, bien qu'il fût d'un diamètre supérieur à celui du cystique ou du cholédoque normal. Ceci démontre qu'une force considérable a été déployée par la vésicul e pour chasser le calcul et le faire passer à travers un cystique tortueux qui a été de ce fait fortement dilaté; il en est de même pour le cholédoque, jusqu'au niveau du segment obstrué (d'après Whitaker).

musculaire en démontrant qu'à la suite d'ingestions d'aliments, apparaît une élévation marquée de la pression intra-vésiculaire.

Enfin, récemment Higgins et Mann ont pu observer directement ces mouvements de la vésicule chez des chiens sous anesthésie locale et à la suite d'un repas de graisse. Ils les ont même enregistrés et ont constaté les modifications graduelles de la forme de la vésicule pendant qu'elle se vide dans le cholédoque. Ils y ont vu une preuve de l'action prédominante de la musculature propre du cholécyste.

Les physiologistes allemands ont adopté en grande majorité la même opinion. C'est ainsi que Demel et Bümmelkampf ont aussi admis que la pa-

pille de Vater est ouverte principalement par la pression excessive qui résulte des modifications du tonus de la vésicule biliaire et accessoirement du fait de la mise en jeu de sa force élastique.

Récemment encore Westphall a consacré un travail important à la question. Cet auteur conclue, que le vidage vésiculaire résulte d'une triple action musculaire, celle de la vésicule biliaire, celle du canal cystique supérieur et celle du sphincter cholédocique. A ces actions principales s'ajouteraient, à titre accessoire, la pression exercée sur le cholédoque moyen et supérieur au moment de l'abaissement inspiratoire du diaphragme et aussi le péristaltisme duodénal qui agit sur la partie intra-duodénale du cholédoque.

Certains auteurs ont cherché à mesurer la force de cette contraction vésiculaire. Elle a été considérée par Mann comme pouvant atteindre chez le chien 340 mm. d'eau.

c) *ÉTUDE DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE SUR L'HOMME VIVANT*

Il y a déjà longtemps que Dietrich, Gerlach et Hertz ont observé la contraction vésiculaire provoquée par le courant électrique sur le corps d'un supplicié quelques instants après la mort. Mais il ne s'agissait plus de l'observation sur le vivant. D'autres auteurs l'ont complètement réalisée et, dans ce but, ils ont tous procédé de façon analogue. Une sonde duodénale étant préalablement mise en place, le malade était anesthésié, puis laparotomisé. On tentait alors de provoquer le réflexe par le sulfate de magnésie et d'observer la contraction du cholécyste. Dans ces conditions Bassler, Luckett et Lutz ne l'ont pas vue; aussi ont-ils nettement pris position contre la contraction vésiculaire. Vincent Lyon, le promoteur de l'épreuve au sulfate de magnésie, n'y a pas réussi davantage, et il explique cet échec par la fragilité du réflexe « easely disturbed » au cours de l'anesthésie. Julius Friedenwald, Joseph Martindale et Francis Kearney ont admis la même version.

Nous avons dit plus haut ce que nous pensons de l'influence de l'anesthésie, et avons, en particulier, insisté sur la variabilité des réflexes observés chez des individus différents au cours du sommeil provoqué. Ceci permet de comprendre les faits inverses des précédents observés en Allemagne par Pribram et en Nord-Amérique par Sachs, puis par Iwao Matsuo. Sachs paraît être le premier qui ait observé directement sur l'homme l'évacuation de la vésicule biliaire. Au cours d'une laparotomie sous anesthésie générale, le tube duodénal ayant été préalablement mis en place, il aurait constaté, en même temps que l'apparition d'une « bile B » typique sortant par la sonde, une diminution de la vésicule qui « s'aplatit comme un ballon ». Pribram a rapporté un cas analogue au cours duquel il aurait même observé des contractions vésiculaires distinctes. Enfin, tout récemment, Iwao Matsuo a donné des constatations encore plus démonstratives. Dans un premier cas, la sonde ayant été placée deux heures avant l'opération, l'auteur recueille au

cours de celle-ci et cinq minutes après l'injection de sulfate de magnésie, environ 80 cmc. d'une « bile B » de couleur brun foncé. Pendant cette évacuation et sans qu'apparaissent des contractions visibles, la vésicule diminue progressivement de volume jusqu'à devenir le quart de ce qu'elle était primitivement. A ce moment, l'auteur injecte 40 cmc. d'une solution d'azorubine S à 1 p. 100 dans la vésicule, ce qui ramène celle-ci à son volume primitif. Pendant l'injection aucune trace du colorant rouge n'apparaît à l'orifice libre du tube d'Einhorn. Mais, à la suite d'une nouvelle excitation par le sulfate de magnésie, la vésicule se contracte nettement et la substance colorante est rejetée par la sonde en quelques instants. Dans un deuxième cas, Iwao Matsuo obtient les mêmes résultats après injection d'un colorant rouge dans la vésicule. Toutefois, dans ce cas, une première excitation magnésienne étant restée sans effet, l'opérateur explore le duodénum à la main et constate que la sonde trop engagée se trouve dans la troisième partie. Il suffit de ramener l'olive au niveau de l'ampoule de Vater pour obtenir facilement, après excitation magnésienne, la même réponse vésiculaire que dans le cas précédent.

d) *ÉTUDE DE LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE A L'AIDE DE LA CHOLÉCYSTOGRAPHIE*

La cholécystographie qu'a introduit dans la sémiologie médicale Evarts

Fig. 18. — Profil radiographique d'une vésicule biliaire avant une injection de pituitrine et 23 minutes après (d'après Kalk et Schöndube).

A. Graham avec W. H. Cole, puis avec Copher et Moore a permis de mettre en évidence le pouvoir contractile de la vésicule.

Ce sont à notre connaissance Kalk et Schöndube qui, les premiers, ont utilisé la méthode en observant la diminution rapide de l'ombre vésiculaire à la suite de l'injection d'extrait hypophysaire, cet extrait provo-

quant directement la contraction du muscle lisse de la tunique vésiculaire.

Boyden a ensuite constaté les modifications frappantes de l'ombre vésiculaire examinée radiologiquement chez l'homme pendant la digestion, en particulier, à la suite de l'ingestion de corps gras tels que le jaune d'œuf et la crème de lait. Nous reviendrons plus loin sur cette question. Le même auteur a comparé ces modifications à celles que l'on détermine chez les animaux par l'injection intra-veineuse de drogues agissant sur les muscles lisses et a conclu que, sans aucun doute, la vésicule évacue son contenu par sa force propre.

Whitaker a fait des observations analogues à l'aide de l'huile iodée injectée dans la vésicule du chat. Dans ces conditions, l'étude radiologique lui a permis non seulement de constater la contraction vésiculaire, mais de l'analyser. D'après lui, il est fréquent d'observer que la vésicule s'al-

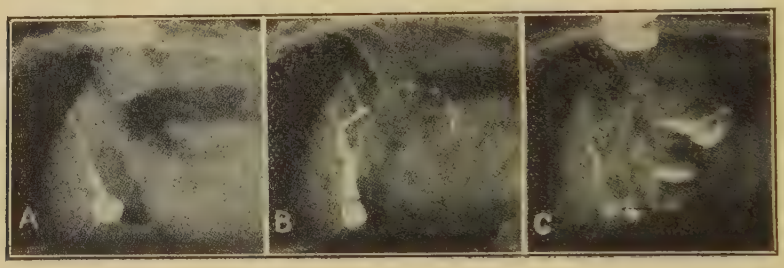


Fig. 19. — A, image radiographique de la vésicule biliaire au repos chez un chat 22 heures après que cette vésicule a été radiologiquement opacifiée par une injection d'huile iodée au cours d'une laparotomie ; — B, la même vésicule deux minutes après l'injection intra-veineuse de 5 centicubes d'une émulsion d'huile d'olive, injection faite en 8 minutes ; la vésicule est allongée et commence à expulser l'huile iodée dans le duodénum ; — C, la même vésicule, 1 heure 40 minutes après l'injection intra-veineuse, est presque complètement en collapsus ; il ne reste qu'une très petite quantité du liquide opaque dans le fond de la vésicule et dans le cystique ; une grande quantité du même liquide se trouve dans l'intestin (d'après Whitaker).

longe au moment où elle commence à se vider, ce qui serait dû sans doute à la prépondérance des fibres circulaires sur les autres. Sur l'animal placé dans les conditions normales, c'est-à-dire avec le fond de la vésicule en position déclive, cette élongation est suivie d'une ascension d'huile iodée en dehors de la vésicule après forçage du canal cystique. Au bout d'une heure ou deux d'évacuation on peut constater que l'ombre vésiculaire perd son profil tubulaire d'activité pour revenir au contour primitif arrondi (fig. 19).

Les différentes observations et expériences ci-dessus rapportées ne permettent pas de mettre en doute l'existence de la contractilité musculaire du cholécyste ainsi que son rôle actif dans l'évacuation de la bile vésiculaire. Au point de vue de la fonction musculaire de la vésicule, il nous faut toutefois rappeler l'existence d'autres actions accessoires dans le jeu musculaire des voies biliaires telles que le sphincter du canal cystique décrit par Lüt-

kens et les valvules spirales de Heister. Nous reviendrons plus loin (p. 288 et 289) sur ces deux points.

III. — ROLES RÉCIPROQUES DE LA CONTRACTION VÉSICULAIRE ET DU SPHINCTER D'ODDI. — PHYSIOLOGIE DE CE SPHINCTER

La question des rapports de la vésicule et du sphincter d'Oddi a été passionnément discutée dans ces dernières années. Tour à tour ont été envisagés l'individualité anatomique ou physiologique de ce sphincter, son rôle et celui de la vésicule dans l'excrétion de la bile vésiculaire, son importance dans le remplissage du cholécyste.

a) ***Individualité anatomique et physiologique du sphincter d'Oddi.*** — Il est classiquement admis que les conduits biliaires et pancréatique se réunissent dans la paroi duodénale avant leur terminaison et aboutissent à l'ampoule de Vater qu'entoure un sphincter, de grandes variations étant toutefois possibles dans ce domaine comme y ont insisté Baldvin, Opie et plus récemment Letulle.

Le sphincter a été soupçonné par Glisson (1597-1677) qui avait déjà observé la fermeture de l'orifice dès le retrait de la sonde. Il a été également vu par Gage en 1870, mais n'a été réellement bien décrit que par Oddi en 1897, comme organe indépendant de la paroi duodénale formant un anneau lisse dont le rôle serait de régulariser l'évacuation de la bile dans l'intestin. Helly, puis Hendrickson ont complété la description anatomique en établissant que les fibres lisses dessinent un 8 autour des deux conduits qui convergent à ce niveau, cholédoque et canal de Wirsung.

Au point de vue physiologique Oddi a, le premier, tenté de mesurer dans le canal cholédoque la pression à laquelle le sphincter serait soumis. La méthode qu'il a employée sur les chiens a été suivie, à de légères variantes près, par la plupart des chercheurs ultérieurs. Elle consiste à couper le canal cholédoque, et à y insérer une canule dirigée vers la sortie du canal. Un manomètre est relié à la canule. La paroi duodénale est sectionnée en face de l'ouverture du canal, de façon à laisser voir l'ampoule de Vater. On verse du mercure dans le manomètre jusqu'à ce qu'il apparaisse dans l'ouverture de l'ampoule de Vater. La hauteur de la colonne de mercure à ce moment est prise comme mesure de la tonicité du sphincter. Oddi l'a trouvée équivalente à environ 675 mm. d'eau. Archibald s'est servi de la même méthode à ceci près qu'il mesurait la pression en eau et non en mercure. Il a ainsi trouvé que le sphincter du chien résiste à une pression de 180 à 330 mm. d'eau et que cette résistance monte à 800 mm. d'eau si l'on applique de l'acide chlorhydrique dilué au niveau de l'ampoule de Vater. Enfin Mann d'une part, puis Mac Worter, Copher et Kodama d'autre part, en comparant un grand nombre d'espèces animales, ont constaté de considérables variations dans le

tonus du sphincter, non seulement d'une espèce à l'autre, mais aussi dans la même espèce, puisque chez le chien, Mac Whorter l'a vu varier de 50 à 580 mm. d'eau. D'une façon générale ces auteurs ont cependant observé que la résistance est plus marquée chez les animaux ayant une vésicule que chez les autres. Il convient d'interpréter avec grande prudence les résultats de ces expériences dans lesquelles interviennent de multiples causes d'erreurs telles que l'anesthésie, les manipulations opératoires, la torsion du cholédoque et surtout le péristaltisme de la tunique circulaire du duodénum.

L'individualité physiologique du sphincter a d'ailleurs été fortement mise en doute par divers auteurs. Pour Copher et Kadoma, c'est le tonus et le péristaltisme duodénaux qui joueraient le rôle de plus grande importance pour l'écoulement du flux de la bile dans le duodénum et la paroi duodénale exercerait une action analogue sur l'évacuation du suc pancréatique par le canal de Wharton. S'il y a un contrôle évident exercé à l'extrémité du cholédoque comme le prouve l'écoulement intermittent de la bile, ce contrôle ne serait donc pas lié à l'existence d'un sphincter individualisé dans tous les cas par des fibres distinctes. Les mouvements péristaltiques s'accompagneraient de véritables éjaculations. Ainsi on pourrait comprendre comment les aliments, les médicaments, les produits chimiques qui affectent le péristaltisme duodénal jouent un rôle régulateur sur l'écoulement de la bile et du suc pancréatique. Que le mouvement péristaltique soit spontané ou provoqué, c'est toujours lui qui, en dernière analyse, produirait l'éjaculation biliaire. Les mêmes auteurs ont admis toutefois que les variations de la pression intra-cholédocique peuvent jouer un rôle, mais ils pensent que l'étude de ces variations est difficile et entachée de causes d'erreur.

Burget a défendu une opinion très voisine. Après avoir rapporté diverses expériences au cours desquelles il a comparé les variations de pression intra-cholédocique avec celles de la tonicité intestinale, il est arrivé à penser qu'on accorde une signification trop importante au sphincter d'Oddi. Pour lui la résistance opposée à la pression intra-cholédocique est due au tonus normal du duodénum. Ce sont le tonus et le péristaltisme duodénal qui règlent l'évacuation cholédocique par des alternatives de pression, puis d'aspiration liées aux variations de pression qui suivent l'onde péristaltique. Peut-être faut-il aussi d'après l'auteur faire une part à la pression intra-abdominale. En tout cas, la pilocarpine et la physostygmine, qui agissent sur le tonus intestinal, augmentent la pression intra-cholédocique tandis que l'adrénaline et l'atropine la réduisent au minimum. En somme, pour Burget, le sphincter ne participe pas à la régulation du flux de la bile, du moins chez les animaux qui ont un cholédoque traversant obliquement la paroi duodénale. Encore moins l'auteur croit-il à une activité réciproque et contraire de la vésicule et du sphincter. Il n'accorde d'ailleurs, comme nous l'avons vu, qu'une importance infime à la vésicule dans l'évacuation de la bile et croit que les causes réputées comme provoquant le vidage vésiculaire, tel le repas de graisse, agissent seulement en abaissant temporairement le tonus de l'intestin grêle.

Wäkerlin, en 1926, a montré de son côté que le sulfate de magnésie pro-

voque presque toujours un relâchement du tonus duodénal et a attribué à ce fait l'action produite par les injections intra-duodénales de ce sel. Enfin, d'autres auteurs ont interprété d'une façon analogue l'action des injections intra-veineuse de pituitrine ou de chlorure de baryum. D'après eux, l'évacuation de la vésicule, quelques minutes après ces injections dépendrait du relâchement de la paroi intestinale et de l'inhibition du péristaltisme.

Ces opinions ne nous semblent pas devoir être acceptées d'une façon absolue. Il nous paraît, en effet, démontré que dans l'évacuation biliaire entrent d'autres facteurs que le contrôle duodénal, quoique nous admettions volontiers que celui-ci puisse jouer un rôle. Nous persistons à croire avec la plupart des auteurs à l'importance du sphincter lui-même et à son activité indépendante, au moins dans une certaine mesure, du tonus et du péristaltisme duodénal.

Westphall, dans l'importante étude à laquelle nous avons déjà fait allusion, a pleinement adopté cette manière de voir. Pour lui la formation individualisée décrite par Oddi autour du cholédoque n'est pas seulement un sphincter, mais une partie d'un mécanisme musculaire complexe analogue à celui qui lie l'antre et le pylore de l'estomac. L'auteur distingue et même oppose à cet égard la partie terminale sus-sphinctérienne du cholédoque et la partie sphinctérienne. Pour lui la partie supérieure duodénale est généralement ouverte et pleine de bile. Ce serait la contraction rapide de ce segment qui, combinée avec la dilatation simultanée de la partie inférieure, projetterait par saccades la bile dans le duodénum de même que la contraction de l'antre projette le chyme à travers le pylore. La musculature du sphincter d'Oddi servirait donc à la fois à la rétention et à l'expulsion de la bile et agirait en association avec celle des autres voies biliaires. Avant d'admettre ces vues assurément séduisantes, il nous paraît prudent d'attendre le contrôle de l'expérimentation.

b) ***Rapports fonctionnels du sphincter d'Oddi de la vésicule et du canal cystique dans l'opération du vidage vésiculaire.*** — L'étude physiologique du sphincter d'Oddi est, dans une large mesure, liée à celle de la vésicule biliaire. Il est, en effet, communément admis que, pendant la digestion, une excitation partie de l'estomac et du duodénum provoque, par action réflexe, la contraction du cholécyste et l'ouverture synergique du sphincter d'Oddi. C'est la théorie initiale de Doyon qui a été reprise ensuite par Meltzer et Lyon pour expliquer le mécanisme de l'épreuve qui porte leur nom.

Potter et Mann ont, dans une série de remarquables travaux, essayé de contrôler cette conception. Ayant placé un tube dans la vésicule biliaire d'un chien, ils ont, après guérison de l'animal, étudié d'abord les variations de pression dans la vésicule en supposant que celles-ci se répercutent dans la totalité de l'arbre biliaire. Ils ont ainsi observé que la pression basse, à jeun, augmente après injection de certains aliments, en particulier du lait. Dans ce dernier cas on a des modifications rythmiques de 20 à 40 mm. de bile se produisant 3 à 4 fois par minute et paraissant dues à la contraction vésicu-

laire. Dans une deuxième série d'expériences ces auteurs ont contrôlé parallèlement la pression dans la vésicule et dans le cholédoque et ont vu des différences considérables s'élevant à 100 mm. de bile. Pendant une courte période la pression paraît égale dans la totalité des voies biliaires, puis brusquement elle s'élève plus dans la vésicule que dans le cholédoque et reste ainsi décalée pendant de nombreuses minutes. Enfin il y a souvent des variations de pression rythmiques et opposées dans les deux segments constituant des voies biliaires, ce qui supposerait la réalité de phases d'ouverture du sphincter alternant avec des contractions de la vésicule.

Mac Master et Elman à l'aide d'une méthode d'intubation analogue, quoique différente, ont prouvé que l'alimentation entraîne des contractions de la vésicule biliaire suffisantes pour surmonter toutes les résistances. La pression dans le tractus biliaire, après l'alimentation, s'élève de 100 mm. à 200 mm. de bile et descend ensuite, mais avec des fluctuations dues aux contractions de la vésicule biliaire. Pendant la période d'augmentation de la pression intra-vésiculaire, il y a écoulement exagéré de la bile à travers le sphincter, ce qui tend à la même conclusion que l'expérience précédente.

Ces divers auteurs arrivent en somme à considérer comme établie la loi d'innervation contraire au sens anatomique du mot et expliquent, grâce à elle, le fait indéniable que la contraction vésiculaire est accompagnée ou suivie immédiatement de la dilatation du sphincter d'Oddi.

Il y a plusieurs années nous-mêmes avons fait observer que, comme Whitaker l'a rappelé de nouveau dernièrement, sans invoquer l'innervation contraire, on observe couramment en physiologie intestinale un phénomène analogue, soit la contraction du segment proximal (par rapport au point d'excitation) conjuguée avec le relâchement et la dilatation du segment distal. Il convient, en outre, de remarquer que la suppression, soit de la vésicule, soit du sphincter d'Oddi, n'entrave pas la fonction de l'autre organe qui reste. D'ailleurs l'indépendance de l'innervation des deux organes a été bien établie par différentes expériences. Whitaker à qui nous empruntons une partie de ces documents a, en particulier, montré que la vésicule biliaire privée de son innervation par la ligature de l'artère hépatique, de la veine porte et du cholédoque, continue à se vider normalement pourvu que le cholédoque soit sectionné et muni d'une canule spéciale. Chez les chiens préparés par Mac Master et Elmann avec un tube dans la vésicule et un dans le cholédoque, la pression augmentait dans la vésicule biliaire après l'alimentation, même quand était coupé le canal cystique avec ses nerfs satellites. On peut rappeler encore que le réflexe intestinal est provoqué à tout coup par des excitations mécaniques telle que la présence du chyme ou d'un corps étranger quelconque, tandis qu'il n'en est pas de même de la vésicule biliaire, laquelle ne répond pas indifféremment à toutes les excitations. Des corps inertes comme le sulfate de baryum, certains aliments comme le sucre ou l'amidon traversent tout le tractus alimentaire sans affecter le réservoir biliaire. Enfin quand on donne des sels biliaires à un animal, l'écoulement de la bile dans l'intestin augmente et le sphincter est

par conséquent largement ouvert, mais la vésicule, au lieu de se contracter, reste à l'état d'expansion, ce qui montre d'une autre façon que le péristaltisme duodénal n'affecte pas le réservoir biliaire.

Beaucoup d'autres expériences viennent à l'appui de l'indépendance fonctionnelle relative de la vésicule et du sphincter d'Oddi. C'est ainsi que Kodama a constaté que le sphincter du cholédoque s'ouvre pendant chaque phase de relâchement de l'onde péristaltique duodénale sans qu'il y ait fatalement une éjaculation biliaire. L'on peut donc avoir l'intestin en travail et le sphincter ouvert sans contraction de la vésicule. Inversement, après une injection intra-veineuse de chlorure de baryum, la vésicule biliaire expulse une partie de son contenu bien que le cholédoque soit fermé de façon plus serrée que ne peut le réaliser aucun autre stimulant de la fibre musculaire lisse.

L'application directe de sulfate de magnésie relâche indubitablement le sphincter, mais, comme l'ont observé Silvermann et Melville, elle ne produit qu'un vidage relativement faible de la vésicule, vidage probablement lié au repli élastique du viscère distendu. L'évacuation complète n'est, dans ces conditions, réalisée que par la prise d'aliments. Et ceci suggère cette observation incidente que le drainage non chirurgical des voies biliaires par le sulfate de magnésie n'est pas un procédé thérapeutique très rationnel.

Whitaker a constaté que l'absorption large d'une solution d'acide chlorhydrique à 0,6 p. 100 ne produit pas l'évacuation de la vésicule bien qu'elle diminue le tonus du sphincter. De même l'eau bicarbonatée qui l'augmente n'empêche pas l'évacuation de la bile quand elle est suivie d'un repas de jaune d'œuf. Bien plus, le médecin américain a montré qu'un des deux éléments constituants du mécanisme dit réciproque peut être détruit sans que l'action de l'autre se trouve affectée d'une façon quelconque. Dans une série d'expériences le médecin américain a sectionné et dilaté le sphincter d'Oddi. En même temps il a remplacé la bile vésiculaire par de l'huile iodée. Dans ces conditions il a constaté que, l'animal restant à jeun, le contenu vésiculaire reste tel quel pendant 2 heures. Mais, si, à ce moment, on donne un repas de jaune d'œuf, la vésicule expulse presque toute son huile iodée et ne garde que le strict nécessaire pour assurer sa visibilité radiologique. Enfin pendant les jours qui suivent elle ne se remplit pas à cause de l'impotence fonctionnelle du sphincter. Comme on le voit, il est évident que l'excitation produite par l'ouverture du sphincter n'est pas une condition nécessaire du vidage vésiculaire. Cette conclusion confirme pleinement les vues antérieures qui nous ont servi à étayer la physiologie normale de l'épreuve de Weltzer-Lyon.

Hitoo Iwanaga a repris récemment cette étude des rapports du sphincter d'Oddi et de la vésicule. D'après lui le sphincter, doué d'un tonus constant, ferme la partie inférieure du cholédoque et supporte en moyenne chez le lapin une pression de 96 mm. d'eau, chez le chien 148 mm. Quand l'estomac est plein, cette pression augmente, car l'écoulement de la bile se trouve gêné par action mécanique. L'auteur a étudié l'action parallèle des diverses drogues sur la vésicule et le sphincter d'Oddi. La *pilocarpine* et la *physos-*

tigmine augmentent le tonus du sphincter et de la vésicule jusqu'à un état presque tétanique. Dans ces conditions on observe une élévation maxima de la pression interne des voies biliaires et, dix minutes plus tard, commence l'expulsion de la bile. L'*atropine* et la *scopolamine* agissent par contre de façon relâchante sur le sphincter et sur la vésicule. Avec de petites quantités d'atropine le cholédoque se contracte un court temps ; avec des quantités moyennes on a une contraction brève suivie de paralysie ; avec de grosses doses le relâchement se fait dès le début. On peut voir s'échapper dans ces conditions une quantité indéterminée de bile, celle-ci dépendant seulement de la réplétion vésiculaire. L'*adrénaline* provoque, chez le lapin vivant, une contraction moyenne du cholédoque avec relâchement du sphincter. Au contraire, chez le chien vivant, elle relâche le cholédoque et la vésicule tandis qu'elle augmente le tonus du sphincter. Le cholédoque, relâché par l'atropine, se contracte par l'application consécutive d'adrénaline. Chez l'animal vivant, l'action de l'adrénaline sur le sphincter est d'une façon générale fonction de celle qui se fait sur le duodénum. La *nicotine* cause chez le lapin une contraction manifeste du cholédoque. Chez le chien vivant il y a d'abord relâchement, puis contraction avec des petites quantités de bile éliminées quand ce relâchement persiste longtemps. Avec de grandes quantités de nicotine on n'a aucune évacuation, car la contraction est rapide.

Brugsch et Harsters ont soutenu également la prépondérance d'action de l'hypertonie intestinale dans le vidage vésiculaire. Ils ont montré que le sulfate de magnésie à 1 p. 100 n'a aucune influence sur le flux biliaire et qu'à 5 ou 10 p. 100 il devient cholagogue amenant d'abord la bile du foie, puis la bile vésiculaire. Dans ces conditions, il n'y a pas, d'après eux, contraction vésiculaire mais seulement une baisse du tonus intestinal.

Ces différentes constatations prouvent bien l'indépendance réactionnelle du sphincter et de la vésicule aux différents agents pharmacodynamiques et confirment notre conception que, si le sphincter a un rôle dans la régulation du flot biliaire, il n'en a aucun dans l'évacuation vésiculaire.

Un autre élément peut entrer en jeu dans le vidage vésiculaire. C'est le canal cystique avec ses flexuosités, ses fibres musculaires et sa muqueuse spéciale. Les flexuosités très importantes dans certaines espèces animales apportent incontestablement une gêne au vidage par pression extérieure. Il en est de même des valvules de Heister, plis que cet anatomiste a décrit dans les canaux cystiques et auxquels il a attribué un rôle de valvules. Celles-ci ont été retrouvées par nombre d'observateurs (Barker, Faivre, Hartmann, Hendrickson, Terrier et Dailly), mais ne sont pas constantes dans toute la série animale. Enfin, dans la paroi du cystique, sous la muqueuse et quelquefois dans ces plis existent des fibres musculaires plus ou moins circulaires que Hendrickson, puis Berg avaient déjà repérées et que récemment Lütkens a très complètement étudiées en leur accordant une importance considérable. Pour cet auteur le sphincter cystique serait un régulateur de la pression intra-vésiculaire, car il constituerait un centre de fermeture mobilisé par l'excitation du plexus cystique. En réalité il est assez difficile

de dire si ses diverses formations, valvules spirales de Heister, sphincter cystique de Lütkens servent à empêcher le vidage ou le remplissage vésiculaire. Faute d'expérimentation précise on peut, à l'heure actuelle, soutenir les deux opinions.

c) ***Rôle du sphincter d'Oddi dans le remplissage de la vésicule.*** — Le rôle du sphincter d'Oddi dans le remplissage de la vésicule, déjà affirmé par Oddi, Hendrickson et Heller, a été, semble-t-il, relativement peu discuté surtout si l'on se réfère aux nombreuses recherches consacrées à la participation du dit sphincter au vidage du réservoir biliaire. Nous devons rappeler qu'après leurs expériences Demel et Brümmelkamp avaient conclu que le remplissage de la vésicule est un phénomène passif lié à la pression développée dans les voies biliaires intra-hépatiques. Ultérieurement Whitaker est revenu sur la question et a démontré que la vésicule ne se remplit généralement pas de bile après section du sphincter, parce que la pression rétrograde normalement créée par la fermeture du sphincter se trouve de ce fait supprimée. La question du remplissage de la vésicule n'est cependant peut-être pas aussi simple qu'on le pourrait croire. Mann a montré, en effet, que, chez un chien à canal cystique lié, l'injection intra-veineuse de rose bengale fait apparaître le colorant dans le réservoir biliaire. Il est donc certain que la vésicule peut excréter directement un produit colorant comme le rose bengale. La question n'est pas résolue de savoir dans quelle mesure ce mécanisme d'excrétion directe joue pour le remplissage physiologique du cholécyste.

IV. — LE VIDAGE ALIMENTAIRE DE LA VÉSICULE

Cette question a été partiellement exposée au chapitre précédent à propos de l'étude de la contractilité vésiculaire par la cholécystographie, mais nous croyons devoir la reprendre ici. Les physiologistes savent depuis longtemps que c'est au moment du passage du chyme gastrique dans le duodénum qu'affluent la bile et le suc pancréatique. C'est d'autre part un fait d'observation courante dans les laboratoires que la bile des animaux ne se décharge dans l'intestin que par intermittences.

Rost a, le premier, étudié la chose de façon systématique sur des chiens ayant une fistule duodénale permanente. Il plaçait dans le duodénum une canule spécialement construite pour permettre d'observer l'écoulement de la bile par l'orifice papillaire. Ainsi il a noté que, chez des chiens normaux, pendant le jeûne, la bile se déverse rarement plus d'une fois par heure. Une forte irritation locale est nécessaire pour provoquer cet écoulement. Parmi les diverses substances utilisées pour augmenter la fréquence de la décharge biliaire, la peptone paraît la plus active et l'injection d'une solution de peptone dans le duodénum est suivie en moins d'une minute par un flot de bile brun sombre. Des évacuations semblables se répètent deux ou trois fois pendant les quelques minutes suivantes et s'arrêtent

15 minutes après. Si on administre de nouveau la solution de peptone, la décharge de bile est moindre qu'après la première administration. Rost attribuait cette décharge intermittente à l'ouverture du sphincter du canal cholédoque et à l'expulsion de la bile hors de la vésicule. Klee et Klüpfel ont aussi examiné avec la méthode de Rost le passage de la bile dans le duodénum chez le chien normal. Ils n'ont observé presque aucune décharge chez l'animal à jeun au cours d'observations poursuivies pendant deux heures au moins. Par contre ils ont constaté l'afflux biliaire de 1 à 3 minutes après l'ingestion alimentaire, ce qu'ils ont estimé être une sécrétion psychique. Chez ces animaux, une fois que le contenu gastrique commençait à passer dans le duodénum on pouvait, à chaque passage de chyme, voir un flot biliaire se déverser.

Boyden a repris la question d'une autre façon en s'attachant à étudier l'action alimentaire sur la contraction et l'évacuation de la vésicule biliaire chez le chat. Ayant examiné les vésicules d'un grand nombre de ces animaux il a noté que, la plupart du temps, la vésicule est collabée chez ceux qui sont en état de digestion au moment où on les sacrifie. L'auteur a étudié systématiquement l'effet de diverses alimentations et a vu ainsi que le jaune d'œuf avec la crème produisent un collapsus complet, la viande un collapsus partiel, tandis que le riz n'a pas d'effet appréciable. Si le jaune d'œuf est aussi actif, c'est, d'après Boyden, parce que des parties successives de ses subtances grasses peuvent continuer à s'évacuer dans le duodénum pendant une période prolongée. Le jaune d'œuf serait retenu 7 heures dans l'estomac du chat alors que la vésicule biliaire, elle-même, est vide 2 à 3 heures après ce repas. Dans ces conditions l'écoulement consécutif de bile hépatique tend à garder le sphincter ouvert et empêche le remplissage du réservoir. Boyden a, en outre, observé que l'ingestion d'aliments est plus efficace quand la vésicule est tendue, parce que l'action de la force élastique s'ajoute à la contractilité vésiculaire. La réaction de la vésicule biliaire aux aliments contenant une quantité modérée de graisse montre l'importance du réservoir biliaire comme organe de digestion.

Indépendamment des constatations anatomiques qui leur ont montré le vidage vésiculaire par les corps gras, Boyden et ses collaborateurs du Peter Bent Brigham Hospital ont, comme nous l'avons exposé plus haut, contrôlé, à l'aide de la cholécystographie, les effets des aliments, particulièrement de la graisse, sur l'évacuation de la vésicule humaine. Les radiographies prises à de fréquents intervalles leur ont montré que chez l'homme la vésicule évacue dans le duodénum, pendant la première partie du repas, son contenu représenté par la bile accumulée et concentrée entre les repas, ce qui était déjà connu. Ils ont noté, en outre, des modifications frappantes de la forme et du contour de la vésicule pendant la digestion. Parmi les aliments qui provoquent la rapide réduction de l'ombre vésiculaire, le jaune d'œuf est le principal. L'évacuation complète de la vésicule se fait habituellement en 2 heures et demie après le repas et, à ce moment, l'ombre vésiculaire est réduite à 1/10 du volume primitif. Il y a d'abord une période latente brève de quelques minutes, puis une série de contractions si puis-

santes que dans les trois premiers quarts d'heure plus de la moitié de la bile de la vésicule est expulsée dans le duodénum. Cet écoulement initial active ainsi les premiers stades de la digestion et contraste avec le retard de la sécrétion hépatique. Celle-ci ne se déclanche qu'après un temps perdu de 25 minutes pour le jaune d'œuf (Klodnitzki) si bien que l'écoulement maximum n'est atteint que quand la vésicule biliaire s'est vidée elle-même. Une étude de la courbe de contraction de la vésicule obtenue en notant les changements de forme de 15 en 15 minutes, montre aussi une action intermettente dans laquelle la première phase de contraction est toujours la plus efficace. La longueur de cette période paraît dépendre du taux et de la rapidité avec laquelle les produits de désintégration du jaune d'œuf sont libérés par les processus digestifs.

Boyden a envisagé à l'aide du repas de jaune d'œuf et de graisse un autre point de vue de la question. Il s'est demandé, en effet, s'il n'existe pas dans la physiologie vésiculaire et dans le vidage alimentaire, en particulier, quelque chose qui différenciant la femme de l'homme explique la fragilité pathologique spéciale du cholécyste féminin. L'auteur a, au préalable, établi qu'il n'existe aucune différence appréciable de structure anatomique entre les sexes. Par contre il a vu quelques différences physiologiques qu'il a mises en lumière en comparant des jeunes femmes saines et des jeunes gens normaux au point de vue de la réponse à un repas standard composé de 5 jaunes d'œufs et d'une demi-pinte de crème, la vésicule ayant été au préalable opacifiée par la phénoltétraiodphtaléine. Dans ces conditions on constate que le vésicule féminine se vide plus complètement et plus rapidement que celle de l'homme. Pour atteindre le même degré de vidage, il faut d'un côté 35 et de l'autre 90 minutes. Il n'y a pas de différence dans la période de latence (25 minutes environ) entre l'ingestion du repas et le début de la contraction vésiculaire. Pour obtenir un même volume de bile vésiculaire il faut deux fois moins de temps chez la femme que chez l'homme. Si, enfin, on mesure le volume total de la bile vésiculaire excrétée dans des laps de temps donnés, 15, 30 et 48 minutes, les résultats sont toujours plus considérables chez la femme que chez l'homme.

Des recherches relativement récentes de Hitoo Iwanaga confirment la plupart des notions précédemment établies sur le rôle des aliments vis-à-vis de la contractilité vésiculaire. Après avoir montré qu'à jeun la bile ne s'élimine pas dans le duodénum et qu'après l'alimentation lactée elle arrive dans l'intestin cinq minutes avant que le lait n'ait quitté l'estomac, l'auteur a confirmé l'action cholécystokinétique de la peptone, du lait, de l'extrait de viande et du sucre. Il a montré que l'huile d'olive et les savons provoquent aussi l'élimination de la bile, mais excitent simultanément la sécrétion des cellules hépatiques et pancréatiques. Par contre il a dénié toute influence aux ferments digestifs, à la pepsine ou même, sauf cas rares, à la pancréatine et à la bile.

Le mécanisme par lequel les produits de la digestion provoquent la contraction vésiculaire est très probablement d'ordre nerveux. Les constatations de Iwanaga, celles de Boyden plaident en faveur de cette théorie. Boyden

s'est, en particulier, appuyé pour la défendre sur l'analogie entre la contraction alimentaire et celle que provoque l'injection intra-veineuse d'adrénaline, laquelle est d'après lui le plus puissant excitant de la vésicule actuellement connu. Il a conclu que la contraction vésiculaire *post cibum* est un réflexe d'ordre sympathique. Pour montrer de façon encore plus nette cette action sympathique, il a étudié chez l'animal les modifications de la vésicule opacifiée au cours d'excitations diverses du système sympathique telles que lésions cutanées, coupures, injections sous-cutanées. On observe dans ces conditions des contractions vésiculaires même si les deux surrénales sont enlevées. On les produit aussi par la transfusion du sang d'un animal à jeun faite à un autre animal à jeun, ce qui montre pour Boyden que la plus petite modification dans l'équilibre physico-chimique du sang circulant peut provoquer la dite contraction.

V. — LE VIDAGE PHARMACODYNAMIQUE DE LA VÉSICULE.

Nous ne reviendrons pas ici sur ce qui a été dit à ce sujet à propos des contractions vésiculaires provoquées soit sur la vésicule extirpée, soit sur la vésicule étudiée *in vivo*. Nous rappelons seulement pour mémoire l'action cholécystokinétique de la pilocarpine, de l'ésérine, de la physostygmine. Il y a lieu d'y ajouter celle de l'ergotamine qu'ont étudiée Campanacci et Grappoli sur l'animal vivant et à l'aide de la sonde duodénale. Cette drogue produirait en injection intra-musculaire et avec un temps perdu de 5 à 10 minutes une contraction vive à la dose de 1/50 de milligramme par kilogr.

Nous n'insisterons pas non plus sur l'action des produits qui, mis au contact de la muqueuse duodénale, provoquent la contraction vésiculaire. Les divers cholécystokinétiques, sulfate de magnésie, peptone, solution chlorhydrique, acide oléique (Mac Clure, Mendenhall et Huntziger, Kodama), huile de menthe poivrée seront étudiés à propos de la physiologie de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée. Signalons toutefois à cet égard que récemment Trommer et Hempel ont montré l'action puissante des solutions concentrées de glucose à 60 p. 100. Ils ont insisté sur le fait qu'en pareil cas l'écoulement de la bile vésiculaire est lié à une contraction du cholécyste provoquée par un réflexe. Rappelons enfin qu'inversement certains produits comme l'huile éthérée camphrée semblent inhiber la fonction motrice vésiculaire ainsi que l'ont montré Schreiber et Hermann.

Parmi les plus intéressants agents de la contraction vésiculaire se placent les extraits glandulaires qu'ont étudiés Kalk et Schöndube d'abord, et, peu après, l'un de nous avec Lebon et Callegari. L'injection des extraits hypophysaires provoque chez le sujet normal la contraction de la vésicule biliaire et l'évacuation de bile cholécystique au bout de 20 à 25 minutes. Ce phénomène est quelquefois précédé d'une inhibition initiale et courte de l'écoulement biliaire. L'examen chimique de la bile récoltée grâce à la sonde,

l'étude radiographique du cholécyste pendant l'épreuve apportent la preuve de la contraction de la vésicule. Une action analogue peut être d'ailleurs observée sur l'estomac et sur l'uretère. Dans tous les cas elle comporte deux phases, d'abord l'inhibition, puis l'excitation du tonus et du péristaltisme. Si on fait absorber de l'atropine avant l'injection d'extrait hypophysaire, la contraction due à l'hypophysine est retardée ou ne se produit pas. S'il y a au contraire ingestion préalable de pilocarpine, la contraction est plus précoce et, en général, plus forte. Chez la femme enceinte les contractions de la vésicule produites dans ces conditions apparaissent plus précocement et plus brusquement.

VI. — LE ROLE DU SYSTÈME NERVEUX DANS LA CONTRACTILITÉ VÉSICULAIRE

On sait depuis Ranvier que les nerfs des voies biliaires sont des nerfs sans myéline et qu'ils se présentent sous la forme d'un plexus irrégulier formé de fibres et de cellules. La disposition générale dudit plexus est d'ailleurs loin de rappeler celle du système d'Auerbach que caractérise une régularité plus grande. Cette dissemblance dans la topographie nerveuse rappelle celle que l'on a signalée pour les tuniques musculaires de l'intestin et du cholécyste. Ranvier et Doyon ont donné une bonne description du plexus nerveux vésiculaire chez divers animaux, chien, lapin et cobaye. D'après eux il serait formé de mailles irrégulières par leur forme et leurs dimensions, dans lesquelles se trouvent des cellules uni, bi et multipolaires tantôt disséminées, tantôt rassemblées en petits amas de taille variable formant de véritables ganglions auto-moteurs. Il n'existe pas de description du plexus chez l'homme.

Au point de vue physiologique, divers auteurs ont tenté de définir par des méthodes variées quels sont les nerfs, d'origine sympathique ou parasympathique, qui commandent la contraction ou le relâchement de la vésicule biliaire. Un des procédés les plus employés consiste dans l'excitation électrique des splanchniques et des pneumogastriques. Un autre moyen consiste à exciter ou inhiber le même nerf par les tests pharmacologiques du système végétatif. Malheureusement les résultats de ces recherches sont tellement contradictoires qu'on a peine à en tirer des déductions fermes.

Doyon, à l'aide de la première méthode, a pu établir les points suivants :

a) L'excitation du bout central du splanchnique produit le relâchement de la vésicule ; *b*) L'excitation du bout périphérique du même nerf produit une contraction vésiculaire; *c*) L'excitation du bout central du vague produit de même la contraction vésiculaire ; *d*) L'excitation du bout périphérique du vague est sans effet sur la vésicule. De ces expériences, on pourrait conclure que les fibres motrices du muscle vésiculaire arrivent par le nerf splanchnique.

Freese, utilisant le même mode expérimental, a observé pour la même excitation des splanchniques des effets variables, tantôt moteurs, tantôt inhibiteurs, tantôt même polyphasiques. Il conclut que les splanchniques contiennent à la fois des fibres motrices et inhibitrices du muscle vésiculaire, mais qu'il y a prédominance des premières.

Courtade et Guyon, ne recherchant que l'action de l'excitation sur le bout périphérique du vague, ont été amenés à admettre que, nerf moteur du tube digestif, le pneumo-gastrique est aussi le nerf moteur de la vésicule biliaire. Toutefois, ils ne se refusent pas à croire à l'influence motrice du sympathique. Pour eux, celui-ci provoquerait une contraction progressive et soutenue tandis que le vague produirait une contraction plutôt brusque.

Bainbridge et Dale considèrent les expériences de Doyon comme faussées par certaines causes extrinsèques, en particulier la tuméfaction du foie et l'accroissement du tonus musculaire dus à l'hyperémie. Pour eux, le nerf moteur de la vésicule est le pneumogastrique. En effet, entre leurs mains, l'excitation du vague augmente le tonus et le rythme du muscle vésiculaire. Celle du sympathique amène, au contraire, le relâchement de la paroi vésiculaire. Mais le splanchnique droit contient aussi des fibres motrices dont l'action devient manifeste quand l'expérience est précédée de la saignée du chien ou de l'arrêt de sa circulation.

L'étude expérimentale de l'innervation des voies biliaires a été reprise dans ces dernières années par Westphal qui est arrivé aux conclusions suivantes. *L'excitation du pneumogastrique* provoque des effets variables avec l'intensité de la dite excitation. Avec une légère excitation électrique ou pharmacologique on obtient une contraction de la vésicule biliaire qui diminue de volume en même temps que se dilate le cholédoque dans ses segments supérieur et moyen et qu'apparaît un péristaltisme net dans la région du sphincter d'Oddi. Une forte excitation entraîne une exagération générale de la contraction cholécystique avec élévation de la pression intra-vésiculaire, rétrécissement du col de la vésicule et de la partie supérieure du canal cystique, spasme total ou partiel de la partie duodénale du cholédoque. En pareil cas la dilatation du cholédoque moyen et supérieur se produisent progressivement comme conséquence de l'arrêt de l'écoulement que provoque la contracture persistante à l'embouchure. *L'excitation du grand sympathique* entraîne, d'après Westphal, le relâchement du tonus et l'inhibition des mouvements dans toute l'étendue des voies biliaires, d'où chute de pression dans la vésicule et dilatation apparente de la région duodénale. L'inhibition de l'écoulement en pareil cas serait aussi due à la fermeture isolée de l'anneau sphinctérien. *La paralysie du pneumogastrique* par l'atropine produit le même tableau, chute du tonus de la vésicule biliaire, inhibition du péristaltisme duodénal avec dilatation de sa deuxième partie, inhibition de l'écoulement biliaire par fermeture et non par spasme du sphincter de la papille. *La section du pneumogastrique* ne provoque aucun trouble de motilité notable, mais une excitabilité plus grande qu'il est facile de constater en agissant sur le bout périphérique et qui tient à la suppression des actions inhibitrices passant par le vague. L'excitation du bout

central n'agit pas directement, mais indirectement, par les modifications du rythme respiratoire qui est ralenti et plus profond, ce qui retentit sur la pression vésiculaire. *La section du splanchnique* dans la zone préganglionnaire est suivie d'un péristaltisme exagéré dans toute la portion duodénale du cholédoque et de l'évacuation de la vésicule par hypertension du vague ou par insuffisance relative du sphincter. *La section double du pneumogastrique et du splanchnique* n'est suivie d'aucun trouble de la motilité des voies biliaires et en particulier la fermeture des voies biliaires est conservée. Mais l'excitation du bout périphérique du pneumogastrique provoque l'évacuation brutale des voies biliaires par suite de la perte du pouvoir de fermeture pour le sphincter et de la production des contractions vésiculaires. Cette insuffisance motrice du sphincter d'Oddi est, en pareil cas, aussi manifeste à la suite d'une excitation locale.

De ces différentes constatations semble ressortir cette notion que le pneumogastrique est le nerf excito-moteur de la vésicule. Elle cadre avec les résultats des recherches pharmaco-dynamiques faites sur la vésicule isolée par nous-mêmes (p. 267) ainsi que par Lieb, Mac Whorter et Ischiyama.

Hitoo Iwanaga a, de son côté, étudié les effets des excitations nerveuses spécialement sur le sphincter d'Oddi. *L'excitation électrique du vague* produit habituellement la contraction du sphincter, mais parfois on observe passagèrement, une minute après l'excitation, un relâchement apparent. *L'excitation du sympathique* provoque nettement l'ouverture du cholédoque, mais parfois il y a contraction du sphincter par excitation du grand splanchnique droit. Par contre, dans la majorité des cas, l'excitation du grand splanchnique gauche reste sans aucune influence même après injection d'atropine pour paralyser le vague. A la suite de la *paralysie du vague* ou de la contraction tétanique du sphincter par de fortes excitations, on ne peut obtenir l'évacuation réflexe de la bile si on irrite la muqueuse duodénale avec des cholagogues. Par contre, dans les états d'excitation légère du sympathique et du vague, il n'y a aucune répercussion sur l'évacuation biliaire. *L'excitation du segment pylorique de l'estomac* avec des cholagogues provoque la fermeture de celui-ci au moment où les mouvements péristaltiques arrivent à tétanisation. *L'excitation de la muqueuse duodénale* avec les cholagogues détermine par contre l'ouverture de la papille de Vater. On observe la même chose après la section complète de tous les nerfs végétatifs et l'auteur attribue cette action aux mouvements péristaltiques du duodénum.

L'étude critique des multiples expériences ci-dessus mentionnées, expériences faites par des auteurs différents, laisse quelques incertitudes dans l'esprit du lecteur en raison de la divergence des résultats obtenus. Ceux-ci valent assurément ce que valent les méthodes et il est à remarquer que la plupart des chercheurs ont employé des techniques personnelles. Toutefois, il faut bien le reconnaître, même ceux qui ont utilisé des méthodes identiques ont parfois abouti à des conclusions différentes. Ces désaccords, assez marqués quant à la physiologie musculaire de la vésicule le paraissent encore davantage en ce qui concerne le sphincter d'Oddi. Aussi considérons-nous qu'il est à l'heure actuelle bien difficile de prendre parti dans ce dernier

débat et avons-nous seulement cherché à exposer fidèlement l'état actuel de ces difficiles questions sans marquer notre préférence pour telle ou telle conception.

LA FONCTION DE RÉSERVOIR BILIAIRE

La fonction de la vésicule en tant que réservoir biliaire a fait l'objet de critiques qui, à un examen superficiel, paraissent de quelque poids. Mann a, dans cet ordre d'idées, tiré argument de la différence entre la quantité de bile sécrétée par le foie au cours des 24 heures et le volume de la cavité du cholécyste. Il semble, en effet, qu'il y ait quelque dysharmonie entre une sécrétion hépatique d'au moins 800 et peut-être 1.200 cmc., d'une part, et, d'autre part, une capacité vésiculaire de 45 cmc. environ (50 pour Piersol, 30 à 40 pour Luschka, 33 à 35 pour Krause). C. H. Mayo a soutenu que la capacité vésiculaire peut, dans le jeu physiologique normal, varier du simple au triple sans déterminer de sensation spéciale. En d'autres termes, il pense qu'elle peut être portée à 150 cmc. Nous ne saurions, quant à nous, accepter cette opinion et nous estimons que les vésicules qui atteignent un semblable volume relèvent d'états pathologiques, en particulier de la stase mécanique ou de l'atonie.

Du rapprochement des chiffres de Mann on est tenté de déduire, avec ce physiologiste, que le réservoir vésiculaire ne saurait recueillir plus de 5 p. 100, peut-être même seulement 1 p. 100 de la bile sécrétée par le foie. S'il en était ainsi, il faut bien avouer que son rôle actif apparaîtrait singulièrement réduit. Nous avons montré qu'il y a dans ce raisonnement simpliste une mauvaise interprétation des faits. Il ne faut pas oublier d'abord que la sécrétion nycthémérale du foie est essentiellement discontinue et qu'en particulier elle augmente au cours de la digestion sous l'influence de la sécrétine, comme l'ont observé Bayliss et Starling. A ce moment, le sphincter d'Oddi, largement ouvert, donne libre cours au flux hépatique et la bile excrétée dans ces conditions ne saurait entrer en ligne de compte dans la quantité que la vésicule biliaire est susceptible de collecter. Une seconde considération a plus d'importance. Dans les pays civilisés, et c'est sur les sujets de ces pays qu'ont porté les recherches relatives à la quantité de bile sécrétée et à la capacité vésiculaire, l'homme divise sa nourriture quotidienne en trois repas. C'est dire qu'à trois reprises, dans les 24 heures, la vésicule déverse son contenu dans le duodénum et qu'à trois reprises elle peut recevoir à nouveau une certaine quantité de bile dans sa cavité. Si l'on ajoute à ceci le fait que le cholécyste concentre cette bile par absorption d'eau et la réduit des deux tiers et peut-être des trois quarts de son volume, on se rend compte que la quantité qui passe par la vésicule est proportionnellement bien plus importante que ne le montrent les calculs de Mann.

Nous ne pensons pas qu'il soit d'ailleurs possible, comme l'ont essayé

certains auteurs, de chiffrer exactement le rapport entre la sécrétion hépatique et la quantité de bile qui passe par la vésicule. Il entre trop d'inconnues dans ce problème, en particulier le taux et les fluctuations de la sécrétion suivant les régimes, la capacité variable du cholécyste, l'inconstance de son pouvoir concentrateur et, *last not least*, de sa puissance contractile.

En somme, il ne nous paraît pas douteux que la vésicule, malgré sa faible capacité de 30 à 50 centicubes, peut remplir efficacement son rôle de réservoir biliaire, qui est avant tout, comme nous l'avons vu, un réservoir contractile dont la fonction passe par deux étapes sans cesse alternantes. Tantôt c'est la phase passive qui commence au moment où, après la digestion duodénale, le sphincter d'Oddi fermé détermine le reflux biliaire vers le cholécyste inerte. Tantôt vient la phase active qui commence au début de la digestion duodénale suivante, quand le réservoir biliaire projette son contenu dans l'intestin sous l'influence des actions diverses que nous avons étudiées.

LA FONCTION DE CONCENTRATION BILIAIRE

La bile perd, au cours de son séjour dans la vésicule, une bonne partie de son eau et concentre par là même ses autres éléments, pigments biliaires en particulier, ce qui explique la différence entre la couleur brun noir de la bile vésiculaire et la teinte brun-clair ou jaune d'or de la bile hépatique. En même temps que les pigments se concentrent les autres éléments, les sels biliaires, les lipoïdes tels que cholestérine et lécithine, et enfin les sels minéraux. Depuis longtemps cette action concentratrice de la vésicule était connue des physiologistes et des pathologistes, qui avaient comparé chez l'animal la bile de la vésicule avec la bile hépatique, et chez l'homme la bile des vésicules prélevées au cours des autopsies avec celles des fistules biliaires. Frerichs, Gley, Lambling, Chabrol et Benard ont fourni à cet égard des chiffres relativement concordants. Nous donnons ici ceux de notre maître, le professeur Royer.

	Bile de l'hépato-cholédoque.	Bile vésiculaire.
	—	—
Eau	976	860
Matières solides	24	140
Sels biliaires	5,65	53,70
Cholestérine	0,81	5,75
Lécithine	0,49	2,17
Graisses	0,73	1,50
Savons	0,83	9,39
Mucus et pseudo-mucus	1,72	25,19
Matières colorantes	6,39	16,25
Sels	7,38	7,99

Comme on le voit le rapport de concentration n'est pas parallèle pour toutes ces substances, ce qui donne à penser que la concentration ne s'exerce pas également sur toutes celles-ci.

L'importance de cette action reste d'ailleurs assez mal précisée, car nous ne connaissons pas exactement la normale à ce point de vue. En comparant les résultats des dosages dans la bile fistulaire et dans la bile vésiculaire au cours des opérations ou des autopsies, on a établi des rapports de concentration un peu variables et qui vont du coefficient 3 pour Aschoff à celui de 8 à 10 ou plus pour Hammarsten (1) et pour Hohlweg que cite Mann, de 6 à 10 ou au-dessus pour Rous et Mac Master. Deux remarques s'imposent à l'égard de ces mesures. La première est que de tels chiffres constituent seulement des moyennes assez grossières. En effet, Gilbert et ses élèves ont insisté sur les variations de composition de la bile chez un même animal. Chez des chiens privés de vésicule et porteurs d'une fistule cholédocienne la teneur de la bile en pigments peut ainsi varier du simple au double suivant les heures. De plus il y a lieu de tenir compte de l'imperfection des méthodes chimiques qui servent à juger de la concentration biliaire et sont généralement basées sur le dosage de la bilirubine (2).

BIBLIOGRAPHIE

Harer, Hargis et Van Meter. — Studies on the function of the gallbladder. *Surg., gynec. and obst.*, 3 mars 1922, t. XXXIV.

Hoesch. — Beiträge zur Funktion der Gallenblase. *Deutsches Archiv für klin. Med.*, t. CLIV, 1927, fasc. 5-6.

Mann. — A physiological consideration on the gallbladder. *Journ. am. med. assoc.*, t. LXXXIII, 13 septembre 1924, n° 11, p. 829. — The function of the gallbladder. *New Orleans med. and. surg. Journal*, 1918-1919, t. LXXI, p. 80-92; *Physiological Reviews*, avril 1924; *Ann. of surgery* 1921, t. LXXIII, p. 54.

Rous et Mc Master. — The concentrating activity of gallbladder. *Proc. soc. exp. biol. med.*, Yale Univ., 1920, t. XVII, p. 215-216.

— Concentrating activity of the gallbladder. *J. exp. med.*, juillet 1921, n° 34, p. 47.

— Physiological causes for the varied character of stasis bile. *J. exp. med.*, juillet 1921, n° 34, p. 75.

Winkelstein et Aschner. — Experimental studies on the color of the bile from the gallbladder and liver. *Am. Journ. med. sciences*, Chicago, 1925, t. CLXIX, n° 6, p. 842-850.

(1) Hammarsten dans les dosages qu'il a publiés donne pour la bile humaine les chiffres suivants établis pour l'ensemble des matières organiques insolubles dans l'alcool, pigments, mucine et pseudo-mucine : bile de vésicule biliaire, 44,38 p. 1.000; bile de fistule biliaire, 2,76 p. 1.000.

(2) Ces comparaisons sont généralement faites au moyen du dosage de la bilirubine. Mais il faut savoir que, comme l'a fait observer Hœsch, ce dosage se heurte en pratique à certaines difficultés qui tiennent à l'état variable de la bilirubine, tantôt en solution colloïdale maintenue par la présence des sels biliaires, tantôt à l'état de sel de soude ou de chaux. Au point de vue colloïdo-chimique, il peut y avoir désagrégation du pigment, quand, au cours de la concentration, il se fait un déplacement de l'équilibre ionique dans le contenu vésiculaire. Ce déplacement résulte soit de la résorption aqueuse, soit de l'ab-

A l'heure actuelle, on peut, grâce au tubage duodénal, serrer la question de plus près. L'étude des atonies et des stases mécaniques de la vésicule nous a, en effet, permis de constater des hyperconcentrations de la bile cholécystique atteignant et dépassant le coefficient 10. Mais ce sont là des cas pathologiques et nos recherches faites en clinique nous portent à considérer comme normale une concentration de la bile vésiculaire qui ne dépasse pas quatre fois celle de la bile hépatique.

La démonstration expérimentale de cette fonction vésiculaire a été faite pour la première fois par Peter Rous et Mac Master à l'aide d'un procédé expérimental ingénieux qui utilise la disposition spéciale des différentes parties du tractus biliaire chez le chien. Les auteurs arrivent à ce que la bile sécrétée par une partie du foie aille dans le canal cystique tandis que celle qui provient du reste du foie va dans une branche du canal hépatique reliée elle-même à un ballon de caoutchouc inclus dans le ventre de l'animal. Ainsi la bile sécrétée par le foie est divisée en deux parties dont une passe directement dans le sac de caoutchouc tandis que l'autre va dans la vésicule biliaire. Dans ces conditions et en mesurant la teneur des deux variétés de bile en pigments, les auteurs ont trouvé que la concentration de la bile vésiculaire est dix fois plus forte que celle de la bile hépatique. Sans doute, en se basant sur les anciennes recherches de Aschoff et Bacmeister et celles plus récentes de Swett, qui trouvent des pigments biliaires dans les lymphatiques de la vésicule biliaire, pourrait-on penser qu'une partie des pigments est résorbée par la vésicule biliaire et qu'ainsi la concentration apparente trouvée par Rous et Mac Master n'est pas encore assez forte, mais les recherches de Sweet demandent confirmation.

Winkelstein et Ashner ont repris ces expérience sur l'origine de la bile sombre. Ils ont préparé des animaux de façon à récolter parallèlement les contenus du cholédoque, du canal hépatique et du duodénum, certains animaux ayant leur vésicule intacte, d'autres ayant subi la cholécystectomie. Dans ces conditions les auteurs ont observé que, chez les animaux ayant la vésicule intacte, la couleur de la bile cholédocienne après alimentation ou après injection intra-duodénale de sulfate de magnésie varie toujours du brun verdâtre foncé au brun noirâtre. Au contraire, chez les animaux ayant subi la cholécystectomie, à l'exception des premières 24 heures qui suivent l'opération, la bile reste invariablement jaune d'or et fluide même après injection d'une solution de sulfate de magnésie dans le duodénum ou après alimentation. Les mêmes auteurs ont fait remarquer que des constatations très voisines sont faites directement dans le duodénum, mais qu'il y a toutefois de légères différences du fait que la bile subit dans ce segment intestinal une dilution locale et peut-être certaines actions chimiques. En tous cas ces faits démontrent de façon péremptoire que la bile sombre est bien l'œuvre de la vésicule.

sorption de certains électrolytes. Tel est le mécanisme qui, dans certains cas, par exemple, détermine la réaction acide du milieu et la transformation partielle de la bilirubine en biliverdine. Cette dernière qui ne donne pas, comme la première, un azocolorant au cours de la réaction de Van den Bergh ne peut être appréciée par les méthodes classiques. C'est ainsi qu'une bile réllement concentrée en pigments peut paraître pauvre aux dosages,

Un autre fait expérimental a, dans un ordre d'idées très différent, bien mis en lumière le pouvoir concentrateur de la muqueuse vésiculaire. Il ressort de certaines ingénieuses expériences de Mann, Bollmann et Depage. Ces auteurs ont constaté que chez des animaux à cholédoque lié, l'ictère apparaît beaucoup plus vite quand la vésicule est exclue ou irritée que lorsqu'elle est intacte. Il est probable qu'en pareil cas le retard à la résorption sanguine des pigments biliaires tient à ce que le cholécyste emmagasine et retient dans sa cavité une assez grande quantité de ces pigments du fait que l'action de concentration s'exerce de façon plus prolongée et sur une plus grande quantité de bile.

La résorption d'eau qui se fait dans la vésicule aurait lieu par voie veineuse d'après Mall. Cependant, comme l'ont fait observer Harer, Hargis et van Metter, le réseau veineux de la vésicule est loin d'être important. Aussi ces auteurs donnent-ils le rôle principal au système lymphatique particulièrement riche à ce niveau. Ayant introduit dans la vésicule une solution de sulfocyanure de potassium, ils ont pu la collecter dans les canaux lymphatiques à l'aide de tubes capillaires et ont montré par là le bien-fondé de leur hypothèse. Boyle est arrivé à une conclusion analogue à la suite d'expériences poursuivies avec le bleu de Prusse.

La concentration de la bile vésiculaire s'opère très rapidement, d'après Rous et Mac Master. Nous avons pu récemment nous en rendre compte en observant un cholecystectomisé porteur d'un drain avec flacon collecteur. Chez ce sujet, pendant le jour, alors que la sécrétion biliaire est entretenue plus ou moins abondante par les repas, la bile recueillie se montre toujours peu teintée. Au contraire, lorsqu'au cours de la nuit, l'écoulement cesse pendant quelques heures pour reprendre ensuite, la bile évacuée apparaît beaucoup plus foncée. Nous interprétons ces variations comme la preuve de l'action concentratrice exercée par la vésicule sur la bile qui demeure quelque temps dans sa cavité, la moindre abondance de la sécrétion nocturne permettant cette stagnation.

Il reste à préciser quel est l'intérêt de la concentration de la bile vésiculaire. Mann qui a étudié cette question pense qu'il réside dans la propriété qu'ont les sels biliaires d'être à peu près les seules substances susceptibles d'activer la sécrétion de la bile quand on les injecte par voie intra-veineuse ou intra-duodénale. Assurément ces sels sont un élément normal de la bile, mais, expérimentalement, ils n'agissent que lorsqu'on les emploie en quantité égale à celles qu'ils atteignent dans la bile vésiculaire. En somme, pour Mann et quelques autres chercheurs la vésicule biliaire fait partie d'un mécanisme complexe d'excitation sécrétoire pour le foie. A l'état de jeûne, si la cellule hépatique est en action, ce n'est pas dans le sens d'une sécrétion biliaire. Par contre, à ce moment, la vésicule contient une certaine quantité de bile qui se concentre progressivement en sels biliaires du fait que le sphincter d'Oddi ne permet qu'à de rares intervalles l'évacuation dans le duodénum. Après l'alimentation, quand le chyme acide traverse le pylore, il provoque l'ouverture du sphincter et la chasse de la bile vésiculaire. Cette bile est concentrée en sels biliaires qui, réabsorbés par l'intestin stimulent

la sécrétion biliaire au moment où cela est nécessaire. Plus tard, quand l'estomac s'est vidé, le sphincter s'ouvre plus rarement, et progressivement l'activité de la cellule hépatique revient à ce qu'elle était pendant l'état de jeûne.

Peut-être un autre élément entre-t-il en jeu dans les effets de la concentration biliaire. C'est l'accumulation sous un volume restreint de tous les constituants de la bile qui jouent un rôle au point de vue de la digestion intestinale. Il est évident que, grâce à cette concentration, le duodénum reçoit au moment propice une plus grande quantité d'éléments favorisant puissamment la digestion intestinale, sans compter que cet apport biliaire concentré suractive toutes les sécrétions du carrefour duodénal. On sait, en effet, combien l'absence ou l'insuffisance de bile modifie défavorablement la digestion. Il est, d'autre part, probable que, grâce à cet extrait biliaire concentré naturel, les putréfactions intestinales se trouvent plus ou moins complètement entravées. Cette antisepsie est réalisée par de multiples actions indirectes qu'a bien mises en évidence notre maître, le professeur Roger. La fréquence des infections intestinales chez les cholécystectomisés récents donnerait quelque corps à cette hypothèse.

Dans la physiologie pathologique des voies biliaires il est évident que cette action de concentration est susceptible de multiples variations qui dérivent soit de l'insuffisance du sphinter d'Oddi permettant le passage direct de la bile dans l'intestin sans étape vésiculaire, soit de l'arrêt ou de l'insuffisance de la sécrétion biliaire par le foie, soit au contraire de l'augmentation de pression dans le vésicule comme il arrive dans les occlusions temporaires du cystique. Il faut aussi tenir compte de la sclérose des parois vésiculaires qui peut entraver plus ou moins complètement la résorption de l'eau. A l'inverse, dans certains cas de péricholécystite ou d'atonie de la musculature vésiculaire, la stase biliaire engendre une concentration excessive. Celle-ci peut s'accompagner, comme il est dit dans une note placée au bas d'une page précédente (p. 298) de troubles de concentration moléculaire et de modifications de l'acidité ionique qui ont probablement des rapports importants avec la genèse des calculs. Enfin, même dans les conditions normales, la concentration biliaire varie avec la fréquence et l'importance des évacuations vésiculaires lesquelles sont liées elles-mêmes à la fréquence et à la composition des repas, certains aliments comme les corps gras, l'huile d'olive en particulier, ayant une action plus cholécystokinétique que d'autres comme les peptones. On voit qu'il faut interpréter avec beaucoup de prudence les troubles de la concentration vésiculaire. Toutefois on peut admettre qu'habituellement une bile vésiculaire qui n'est pas d'un brun foncé traduit un trouble important de la fonction de concentration.

Il nous faut encore faire observer que c'est à la fonction étudiée ici qu'est liée la possibilité de la cholécystographie. C'est parce que la vésicule concentre la bile chargée de phénoltétraiodphtaléine qu'elle devient visible aux rayons X. Hoesch qui a étudié les rapports entre le processus de concentration et la possibilité de faire apparaître radiologiquement la vésicule, a donné à cet égard des chiffres intéressants. L'étude de la cholécystographie

a fourni d'autres données sur la fonction de concentration. De nombreux auteurs, en particulier Whitaker, Boyden, ont, en effet, observé soit sur l'animal, soit sur l'homme qu'après l'ingestion d'aliments qui vident partiellement la vésicule, l'ombre provoquée par la phénolphtaléine tétraiodée augmente en densité alors que la vésicule diminue de volume et que la bile radio-opaque diminue de quantité. En sacrifiant à intervalles variés les animaux ainsi traités ils ont constaté qu'effectivement, au fur et à mesure que la vésicule se vide, la bile devient plus foncée et plus visqueuse, c'est-à-dire plus concentrée. Boyden donne du phénomène l'explication suivante. Tandis que le réservoir biliaire s'évacue, sa muqueuse se plisse et arrive à rappeler un peu celle de l'intestin grêle. Le rapport de surface muqueuse au volume du liquide contenu augmente donc et, de ce fait, la concentration devient d'autant plus active que la vésicule est moins tendue.

On est assez mal fixé sur les voies nerveuses qui commandent l'action de concentration. Les expériences de Westphal paraissent toutefois démontrer que celle-ci persiste après section du pneumogastrique.

LA FONCTION D'ABSORPTION OU DE RÉSORPTION VÉSICULAIRE

La fonction absorbante de la vésicule est analogue à la précédente en ce sens que la résorption, au lieu de porter sur l'eau, s'adresse aux autres éléments constituants de la bile. Cette fonction a été bien étudiée par les histologistes, Aschoff et Policard en particulier. On sait d'ailleurs depuis Virchow et Ranvier que l'épithélium de la vésicule biliaire rappelle de près celui de l'intestin dont le pouvoir d'absorption ne saurait être discuté, mais le point important dans cette question est de déterminer sur quelles substances s'exerce l'absorption vésiculaire.

En ce qui concerne les graisses, la vérité a eu quelque peine à s'établir quoiqu'elle ait été déjà entrevue par Virchow, puis par Ashoff. On a, contrairement à ces auteurs, soutenu que les graisses sont sécrétées et non absorbées par la muqueuse. Mais la disposition des gouttelettes graisseuses

BIBLIOGRAPHIE

IWANAGA. — Experimentelle Studien ueber das Resorptionsvermögen der Gallenblase. *Mitt. aus der mediz. Fakultat der kaiserlichen Kyushu Universität*, Fukuoka, Japon, t. VII, 1923, p. 1.

NAKASHIMA. — Absorption of dyes in the gallbladder of the rabbit. *Acta scolae medicinalis Universitatis imperialis in Kioto*, vol. IX, 1926, fasc. 2, p. 225.

POLICARD. — Quelques faits histophysiologiques concernant l'épithélium de la vésicule biliaire. *Soc. méd. de Lyon*, séance du 31 mars 1914 ; *Lyon médical*, 1914.

à l'intérieur des cellules a démontré le mal-fondé de cette opinion. Très fines au pôle distal, ces particules paraissent de plus en plus importantes à mesure qu'on s'approche du noyau et disparaissent dans la région basale pour se retrouver ensuite dans les interstices cellulaires. C'est une disposition tout à fait analogue à celle qu'on trouve sur l'épithélium intestinal. Policard a, en outre, donné à l'appui de la similitude d'action des deux muqueuses, un autre argument qui est « l'étroite ressemblance du chondriome de la cellule épithéliale vésiculaire avec celui de la cellule intestinale ». A côté du problème des graisses, se pose la question si débattue de l'absorption de la cholestérine. Les travaux des histologistes, ceux de Policard, en particulier, semblent avoir fait justice de la théorie de Naunyn qui admettait la sécrétion de la cholestérine par la muqueuse vésiculaire. Policard croit que la cholestérine est absorbée, pour une part importante, sous la forme diffuse décrite par Meyer et Scheffer et met le fait en évidence par l'emploi du réactif de Godoletz. D'après lui, la présence de la cholestérine dans la cellule serait plutôt liée à des mutations intra-cellulaires des graisses qu'à une absorption directe du corps en question. Ces différentes notions ont été confirmées dans les travaux récents de Hitoo Iwanaga. Cet auteur a constaté également la résorption des graisses neutres et de la cholestérine par la muqueuse vésiculaire. Il a admis que ce phénomène se produit non par une décomposition préalable en sels solubles dans l'eau, mais par l'absorption directe de ces graisses à l'état de gouttelettes fines prises directement par les cellules épithéliales. La même confirmation a été donnée par Torinoumi qui, sur des chiens à cystique lié, la vésicule renfermant une bile de composition connue, a vu disparaître jusqu'à 50 p. 100 de la cholestérine primitivement introduite dans le cholécyste.

Aschoff et Bacmeister ont admis également l'absorption des pigments biliaires. Policard l'a niée, et a soutenu que cette assertion est basée sur de fausses apparences déterminées par l'imprégnation cadavérique. En fait, on n'observe rien qui ressemble à une absorption pigmentaire lorsqu'on étudie des vésicules prélevées sur l'animal vivant.

Le pouvoir de résorption de la vésicule biliaire à l'égard des substances étrangères à la bile a été étudié expérimentalement par Hitoo Iwanaga. Cet auteur a montré que toute une série de produits, phénolsulfonphtaléine, indigo carmin, bleu de méthylène, iodure de potassium, peuvent être facilement résorbés par la muqueuse de la vésicule. L'élimination urinaire commence 20 minutes après l'injection intra-vésiculaire et atteint son maximum en 1/2 heure à 1 heure. Pour la première heure la quantité éliminée par cette voie atteint chez le lapin 16,7 p. 100 et chez le chien 9,5 p. 100 de la substance injectée. Si on dilue la phénolsulfonphtaléine dans de l'eau la résorption est augmentée quantitavement sans que le début du phénomène se trouve déplacé. L'augmentation des quantités résorbées n'est d'ailleurs pas proportionnelle au degré de dilution. Enfin la dilution dans du sérum physiologique, dans des solutions de chlorure de sodium à 10 p. 100 ou de sucre à 1 p. 100 donnent les mêmes résultats que celles dans l'eau simple. La narcose et la simple laparotomie paraissent sans

influence sur le pouvoir de résorption. Il n'en est pas de même du mauvais état général, que celui-ci tienne à l'intervention opératoire ou à des affections surajoutées, toutes causes par lesquelles le pouvoir de résorption se trouve diminué. Par contre l'inflammation mécanique ou bactérienne de la vésicule active ce phénomène.

La vésicule résorbe également les solutions toxiques qui sont injectées dans sa cavité à l'aide d'une fistule biliaire, par exemple le chlorhydrate de morphine ou de pilocarpine. On peut, en effet, voir apparaître 15 à 18 minutes après l'injection intra-vésiculaire de ces produits les signes propres à leur action toxique.

Ces recherches ont été précisées par un autre savant japonais, Kokishi Nakashima, à l'aide d'un dispositif expérimental plus parfait en ce sens qu'il ne détermine aucune lésion vasculaire. C'est là une précaution fort importante quand on étudie des phénomènes de résorption. Cet auteur a constaté que l'absorption vésiculaire dépend surtout des qualités physiques du colorant, en particulier de sa diffusibilité, beaucoup plus que de ses qualités chimiques. Toutefois les colorants à réaction alcaline seraient, toutes choses égales d'ailleurs, mieux absorbés que les autres. Dans cette absorption il est, d'après l'auteur, probable que le principal rôle revient à la circulation lymphatique cholécysto-hépatique et cette circulation aurait de ce fait un rôle fort important en pathologie.

Ces faits sont très intéressants, mais, si l'on s'en tient uniquement à la physiologie normale, on peut dire que la fonction absorbante de la vésicule, si tant est qu'elle existe, paraît d'une assez faible importance. Les seuls corps pour lesquels elle doit être admise sans conteste sont les graisses. Toutefois, à cet égard, la muqueuse cholécystique ne saurait être mise en parallèle avec la muqueuse intestinale, son rôle étant absolument infime par rapport à celui qui est dévolu à cette dernière. En physiologie pathologique l'absorption vésiculaire joue un rôle indéniable, car elle explique le phénomène de la bile blanche au cours des rétentions vésiculaires. On désigne sous ce nom le liquide incolore qu'on trouve dans la vésicule dans certains cas où un obstacle permanent s'oppose à l'écoulement de la bile. L'étude histo-pathologique et chimique de ce liquide a montré à Gosset et ses collaborateurs, Lœvi, Mestrezat et Magrou, qu'il constitue un dialysat équilibré du sang contenant parfois un peu de mucine sécrétée par l'épithélium et qu'en pareil cas la muqueuse vésiculaire a fonctionné comme une membrane de dialyseur.

LA FONCTION SÉCRÉTOIRE DE LA VÉSICULE

On sait que l'épithélium vésiculaire sécrète chez l'homme une mucine et, chez certains animaux, une pseudo-mucine. C'est là d'ailleurs sa principale fonction sécrétoire. Elle a été étudiée expérimentalement par Bearch et Spongh sur des vésicules fistulisées avec canal cystique bouché. Dans ces conditions on recueille par 24 heures 20 centicubes d'un liquide blanc riche en mucine et contenant par ailleurs de la cholestérine. Ce liquide est très différent de ce qu'on a appelé la « bile blanche ». La mucine qui prend une grande importance dans les vésicules en état de rétention pathologique joue sans doute en physiologie normale un rôle régulateur sur la circulation biliaire des gros canaux; peut-être a-t-elle également un rôle dans la digestion intestinale.

A propos de la sécrétion, nous rappellerons ici ce que nous avons écrit plus haut, à savoir que les graisses et la cholestérine trouvées dans l'épithélium vésiculaire relèvent d'une absorption directe pour les graisses et d'une mutation sur place des lipoïdes absorbées pour ce qui est de la cholestérine. Il nous faut cependant indiquer que la sécrétion de la cholestérine par l'épithélium cholécystique n'est pas niée par tout le monde. Certains auteurs, en particulier Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, Delrez et Cornet, Hartmann et Petit-Dutaillis, ont soutenu, en effet, cette action sécrétoire à l'aide d'observations et d'expériences que nous jugeons d'ailleurs insuffisantes ou non encore concluantes.

BIBLIOGRAPHIE

Birch and Spong. — *Journ. physiol.*, VIII, 378, 1887.

Chauffard, Guy Laroche et Grigaut. — Recherches sur l'origine de la cholestérine biliaire. *C. R. de la soc. de biol.* 1913, t. LXXIV, p. 1005-1093.

Chiray et Pavel. — La vésicule fraise (Etude pathogénique, clinique et thérapeutique). *Annales d'anatomie pathologique*, t. III, n° 8, novembre 1926, p. 769.

Delrez et Cornet. — Recherches sur les fonctions de la vésicule biliaire. *Arch. intern. de méd. expérimentale*, Liége, mars 1925, t. I, fasc. 3, p. 649-675.

Gosset, Loewi et Magrou. — Un mode de formation des calculs de cholestérine. *C. R. de la soc. de biol.*, 31 juillet 1920, p. 1207.

Ichiyama. — Experimentelle Untersuchungen ueber die Funktion der Gallenblase bei der Gallenauscheidung in das Duodenum insbesondere ueber ein Hormon in der Gallenblasenwand und ueber den Wirkungswechsel von Adrenalin auf die Gallenblase. *Mitt. a. d. medizinischen Fakultät des kaiserlischen Kyushu Universitat*, Fukuoka, Japon, t. X, 1925, p. 61.

Lecène et Moulonguet. — Remarques sur les formes de cholécystites légères appelées « vésicule fraise ». *Presse méd.*, 1926, n° 4, p. 49.

Leede. — Physiology of the gallblader. *Nort-west med. journ.*, 1917, t. XVI, p. 298.

Gosset, Loewi et Magrou ont transposé cette théorie en pathologie et considéré que le curieux type anatomo-pathologique connu sous le nom de *vésicule fraise* traduit un trouble de la sécrétion cholestérinique et constitue le premier stade de la lithiase biliaire. Les travaux de Lecène et Moulonguet, ceux de Stewart, de Bergeret et Dumont et les nôtres ne confirment pas cette opinion.

Divers auteurs ont enfin admis que la vésicule sécrète une hormone. Pour Leede, cette hormone posséderait une action excito-sécrétoire sur le foie et sur le pancréas; pour Bernstein elle régulariserait la motilité intestinale. Rappelons aussi que Ischiyama a pu, comme nous l'avons indiqué plus haut, en mettre une autre en évidence dans la paroi vésiculaire. Celle-ci agirait sur les centres autonomes et déclancherait les contractions spontanées.

LA SENSIBILITÉ DE LA VÉSICULE

La sensibilité vésiculaire n'est habituellement mise en jeu que dans les cas pathologiques. En pareil cas on peut étudier des douleurs locales ou irradiées et les réflexes pathologiques multiples qui portent en particulier sur l'appareil cardio-vasculaire (rythme cardiaque, pression artérielle) et sur le tube digestif (spasmes gastriques, diarrhées ou constipations spasmodiques). Ces réflexes digestifs ont été étudiés de façon précise par Wesphal et par Bernstein. Ce dernier a montré que l'image radiologique de l'intestin est assez caractéristique dans les cholécystopathies. Il s'agit d'une image « étirée » la tête de la colonne barytée étant arrivée à la moitié distale du côlon quand la queue du même repas est encore dans le jéjunum.

Peut-être la vésicule agit-elle aussi par voie réflexe sur la sécrétion hépatique. Deimel et Brümmelkamp ont montré que sa dilatation exagérée détermine un arrêt de la sécrétion hépatique. Mann a fait une curieuse expérience qui montre que l'activité hépatique est conditionnée dans une certaine mesure par l'activité vésiculaire. Un chien est préparé avec un tube de caoutchouc dans le cholécyste et une sonde urétérale dans le canal hépatique, puis après cicatrisation, soumis à un jeûne de 18 heures. On récolte alors la bile hépatique toutes les 15 minutes pendant 1 heure de façon à fixer dans ces conditions le volume de la sécrétion biliaire. Puis, sans rien modifier dans les conditions expérimentales, on injecte lentement dans la vésicule 20 cmc. d'une bile prise dans la vésicule d'un autre animal. En peu de temps, le flux hépatique paraît très augmenté et la quantité totale

BIBLIOGRAPHIE

Deimel et Brummelkampf. — Ein Beitrag zur Funktion der Gallenblase. *Mitt. aus den Grenz. der Med. und Chir.*, t. XXXVII, fasc. 4, 1924, p. 515.

Westphal. Muskelfunktion, Nervensystem und Pathologie der Gallenwege. *Zeitsch. fur klin. Medizin*, 1923, nos 1-3, t. XCVI.

sécrétée en une heure dans cette seconde phase de l'expérience est 2 ou 3 fois plus forte que dans la première. On n'est pas fixé sur le mécanisme nerveux ou humorale de cette excitation sécrétoire.

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES APRÈS LA CHOLECYSTECTOMIE

Quand on est pénétré de l'importance des fonctions vésiculaires, on se demande comment peuvent fonctionner les voies biliaires extra-hépatiques après l'exérèse chirurgicale de la vésicule ou sa suppression fonctionnelle du fait d'un processus pathologique. A ce sujet il est bon de souligner le caractère trop simpliste du raisonnement tenu par certains auteurs qui ont dénié tout rôle physiologique à la vésicule sous le prétexte que la cholécystectomie ne semble pas retentir gravement sur la vie. En réalité, l'exérèse de beaucoup d'organes des plus utiles n'entraîne pas fatalement des troubles graves de l'organisme, surtout lorsque cette exérèse est réalisée après que l'organe est devenu fonctionnellement inexistant.

Oddi a, le premier, supprimé expérimentalement la vésicule biliaire pour étudier les fonctions de cet organe. Il a ainsi observé une dilatation de canaux cystique, hépatique et cholédoque, dilatation atteignant deux ou trois fois le volume normal. C'est même cette disposition qui l'a conduit à chercher l'appareil de fermeture mis en jeu en pareil cas au niveau de l'extrémité inférieure du cholédoque. Ces expériences ont été répétées par de nombreux chercheurs, de Vogt, Eisendrath et Wood, Hartmann et son élève Hautefort, Holweg, Judd et Mann, Masse, Rosenberg et Rost. Presque tous ont obtenu des résultats analogues à ceux d'Oddi sur les espèces animales les plus variées. Beaucoup de chirurgiens, en particulier Hartmann et Hau-

BIBLIOGRAPHIE

Eisendraht et Dunlavy. — *Surg. gynec. and obstet.*, XXVI, 110, 1918.

Hautefort. — Résultats expérimentaux de l'ablation de la vésicule biliaire. — In : *Chirurgie des voies biliaires*, par Henri Hartmann, Paris, Masson, 1923.

Judd. — *Journ. am. med. ass.*, LXXXI, 704, 1923.

— and Mann. — *Surg. gynec. and obstet.*, XXIV, 437, 1917.

Klee et Klupfel. — Experimenteller Beitrag zur Funktion der Gallenblase, *Mitt. aus den Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1914, t. XXVII, p. 785.

Oddi. — *Arch. ital. de biol.*, VIII, 317, 1887. — *Arch. per le sc. med.*, XII, 333, 1888. — *Bull. de sc. med. di Bologna*, 6, s. XXI, 194, 1888.

Rosenthal, Fohr, Falkenhausen et Freund. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, III, 170-181, 1926.

Rost. — Die fonctionnelle Bedeutung der Gallenblase. Experimentelle und anatomische Untersuchungen nach Cholecystektomie. *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, t. XXVI, 1913, p. 710.

tefort, ont aussi noté la dilatation de certaines portions du tractus biliaire chez l'homme après la cholécystectomie et constaté qu'en pareil cas le cholédoque se vésiculise. Les recherches expérimentales et l'observation clinique concordent donc pour démontrer que l'ablation de la vésicule est ordinairement suivie d'une dilatation des parties restantes du tractus biliaire extra-hépatique. Si on a laissé un fragment de canal cystique d'une longueur suffisante ce tronçon peut se dilater en forme de poire jusqu'à atteindre une capacité égale à 1/10 de la vésicule enlevée. Si le canal cystique est complètement enlevé il y a seulement dilatation du tractus biliaire restant. La dilatation ne se produit toutefois pas dans la portion intra-murale du cholédoque, ni dans les conduits intérieurs du foie. Sweet a aussi fait jouer un rôle à la dilatation des saccules pariétaux. On sait, en effet, qu'à côté des formations connues sous le nom de glande de Luschka, existent certaines hernies de la muqueuse à travers des lacunes de la tunique fibro-musculaire de la muqueuse vésiculaire. Celles-ci ont été étudiées par Hohlweg, puis par Else, et existent non seulement dans la paroi de la vésicule, mais encore dans celle des grands conduits biliaires tant intra qu'extra-hépatiques. Leur développement considérable après la cholécystectomie permet de les assimiler à des vésicules biliaires accessoires.

Judd et Mann ont complété ces notions en étudiant le tonus du sphincter après la cholécystectomie. Ils ont montré que celui-ci joue un rôle capital dans ces phénomènes. Si, en effet, on détruit les fibres musculaires entourant le canal dans sa portion intra-murale il n'y a plus de rétro-dilatation.

Enfin Rost, puis Klee et Klüpfel, ont étudié les décharges biliaires chez des chiens munis de fistules biliaires permanentes après cholécystectomie. Ils ont constaté qu'elles répondent à deux types principaux qui quelquefois se succèdent à échéances différentes après l'opération. Dans un premier type on observe un écoulement goutte à goutte dans le duodénum de façon plus ou moins constante et la moindre irritation provoque la décharge d'un petit îlot de bile. Chez certains chiens, ce flux constant consécutif à la cholécystectomie ne s'arrête pas même après de nombreux mois. Dans un autre type, les intervalles entre les écoulements s'allongent graduellement, jusqu'à ce que les chiens réagissent comme des animaux normaux. L'injection de peptone dans le duodénum en pareil cas ne provoque pas de décharge biliaire. Klee et Klüpfel ont obtenu des résultats analogues dans les mêmes expériences.

On a étudié aussi les effets de la cholécystectomie sur les fonctions des différents segments du tube digestif, sécrétion et motricité gastrique ou intestinale, activité pancréatique. Les résultats obtenus par les diverses observateurs dans ce domaine sont relativement divergentes et semblent varier avec la constitution vago-sympathique des sujets.

A cet égard un fait cependant mérite d'être retenu. Hartmann et Petit-Dutaillis ont observé qu'après la cholécystectomie on voit souvent disparaître l'hypercholestérinémie des lithiasiques. Ceci pourrait s'expliquer par un meilleur drainage biliaire. Et cependant Rosenthal, Fohr, Falkenhausen et Freund n'ont pas constaté, après la cholécystectomie chez l'homme, une augmentation dans la sécrétion des sels biliaires.

PHYSIOLOGIE DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HÉPATIQUES EN FONCTION DE L'ANATOMIE COMPARÉE, DE L'EMBRYOLOGIE ET DE LA TÉRATOLOGIE.

L'étude de l'anatomie comparée des voies biliaires extra-hépatiques n'est pas sans intérêt au point de vue de la physiologie de la vésicule. C'est, en effet, en se basant sur cette étude, que certains auteurs, comme Woods Hutchinson, ont pu avancer que le cholécyste est un organe vestigial dépourvu de rôle dans l'organisme. Ils ont invoqué, à l'appui de cette thèse, l'exemple de l'éléphant, du daim, du rat et du cheval, tous animaux qui, à l'état normal, ne présentent pas de réservoir biliaire. Les mêmes auteurs ont été jusqu'à rapprocher la vésicule et l'appendice par leur soi-disant inutilité pratique et leur caractère régressif. Les notions exposées ci-dessus nous dispensent de discuter cette opinion.

Il est intéressant de faire observer que comme l'ont vu Mann, Brimhall et Foster, l'absence de vésicule n'est pas compensée dans la série animale par la longueur et le diamètre des voies biliaires extra-hépatiques. Il faut d'ailleurs faire observer que dans certaines espèces animales l'absence de vésicule n'est qu'apparente, celle-ci se trouvant incluse dans le foie. Cette disposition est assez fréquente chez les reptiles.

D'autres auteurs comme Rachfoerd ont essayé, sans plus de succès, d'expliquer la présence ou l'absence de vésicule par la nature de l'alimentation habituelle, en particulier par la présence des graisses dans celle-ci.

Macalister, puis Mann ont posé la question sur un autre terrain et se sont demandé si l'absence ou la présence de la vésicule ne sont pas liées à la périodicité de l'alimentation. Ils n'ont rien trouvé de décisif dans ce sens, mais ont conclu toutefois que la vésicule est un réservoir non indispensable à l'alimentation et que d'ailleurs quand elle existe, elle ne transite qu'une très faible partie de la bile sécrétée par le foie, ce qui est partiellement faux comme nous l'avons démontré plus haut. Higgins a étudié comparativement à cet égard la souris et le rat, la première ayant une vésicule tandis que l'autre en est privé. Il a montré que, chez celui-ci, la vésicule est en réalité représentée par une sorte de réservoir intra-hépatique et que, dans ce cas, l'absence de la vésicule est plus apparente que réelle.

On pourrait encore trouver à l'appui du rôle de la vésicule des arguments indirects dans l'embryologie et la tératologie. Si on admet, au point de vue embryologique, que l'importance des organes se mesure à la priorité de

BIBLIOGRAPHIE

HUTCHINSON. — Is the gallbladder as useless as it is dangerous. *Med. rec.*, 1903, t. LXIII, p. 770-773.

leur développement, on peut affirmer que la vésicule biliaire est plus importante que la vessie urinaire. En effet, chez les larves de grenouilles existe déjà le premier organe alors qu'il n'y a pas trace du second. Chez l'homme, l'échéance du développement du cholécyste paraît peu précise, mais on sait que l'ébauche cystique, origine de la vésicule, est très précoce.

La tératologie fournit, elle aussi, un argument qui est de valeur, quoique négatif. C'est la persistance impressionnante de la vésicule dans l'espèce humaine, étant donné que l'absence congénitale n'est guère consignée que dans une trentaine d'observations en tout. On conviendra que cela ne va guère avec la théorie vestigiale.

II

ÉTUDE PHYSIOLOGIQUE DE L'ÉPREUVE D'EXCRÉTION VÉSICULAIRE PROVOQUÉE

(EPREUVE DE MELTZER-LYON, EPREUVE DE STEPP)

L'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée, qui a tant occupé l'attention des chercheurs au cours de ces dernières années et a, en quelque sorte, rénové l'étude clinique de la pathologie vésiculaire, soulève une série de problèmes physiologiques du plus haut intérêt. Il n'est, en effet, pas facile de préciser par quel mécanisme est assurée la décharge de la « bile B » après instillation d'une solution de sulfate de magnésie ou de peptone dans le duodénum, et à cet égard, les explications ont varié suivant les auteurs au cours des dernières années. On a tout d'abord discuté la question de savoir si la « bile B » représente bien la bile vésiculaire comme l'ont pensé Meltzer et Vincent-Lyon. La plupart des travaux ont confirmé cette manière de voir, et les contrôles opératoires ou nécropsiques faits dans ces dernières années et démontré l'identité à peu près complète de la bile recueillie à l'aide de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée avec celle qui est prélevée direc-

BIBLIOGRAPHIE

Bassler, Luckett et Lutz. — Some experiences with the Meltzer-Lyon method of draining the biliary system. *Am. journ. of the med. sciences*, novembre 1921. p. 674.

Chabrol, Bénard et Lapeyre. — Notions de physiologie pour qui veut pratiquer un tubage duodénal. *Journal médical français*, décembre 1924.

Crohn, Reiss et Radin. — Expériences with the Lyon test for the determination of gallblader diseases. *Journ. of. amer. med. assoc.*, 4 juin 1921, t. LXXVI, n° 23, p. 1567.

Friedenwald, Martindale et Kearney. — Animal experiments on certain phases of the Lyon-Meltzer method of biliary drainage. *Journal of metabolic research*, septembre 1922, p. 349-360.

Harer, Hargis et Van Meter. — Studies on the function of the gallbladder. *Surg., gynec. and obst.*, 3 mars 1922, t. XXXIV.

tement dans la vésicule (Friedenwald, Martindale et Kearney, Whipple, Hollander, Stepp, Lepehne, Deloch, Chiray, Lebon et Milochevitch, Rathery, Labbé, de Moor et Nepveux, Winkelstein, Simici et autres). Par contre certaines recherches expérimentales ont donné des conclusions plus contradictoires et ont infirmé l'identité des deux biles, en particulier par la méthode des injections colorantes intra-vésiculaires. Nous avons exposé au début de l'étude sur la contractilité vésiculaire ce qu'il faut penser de ce procédé expérimental et de quelles critiques il est justiciable.

Si on admet que la « bile B » est bien la bile vésiculaire, il reste à préciser quel mécanisme préside à son excrétion après l'excitation duodénale par le sulfate de magnésie. Vincent-Lyon a interprété le phénomène comme subordonné à la loi d'innervation contraire attribuée à Meltzer et Auer. Il admet que le sulfate de magnésie détermine en même temps l'ouverture du sphincter d'Oddi et la contraction de la vésicule... « the inference was plain that of this law of contrary innervation was sound, anything which would cause inhibition of tonus of Oddi's sphincter must, ipso facto, cause contraction of the gallbladder musculature ». Mais Vincent Lyon a été au delà de ce qu'a pensé Meltzer quand il a formulé la suggestion ci-dessus rappelée et ses assertions dépassent même la portée de la loi d'innervation contraire. Cette équivoque a d'ailleurs été ultérieurement éclaircie et la pensée de Meltzer peut être dégagée d'une correspondance entre les deux auteurs, correspondance qui a été publiée par Vincent-Lyon au cours de ces dernières années. « The law of contrary innervation applies only to the fonctions of organs of living animals, it does not apply to inorganic substances, il does not mean for instance that magnesium salts which cause a relaxation of one component of an organ must, ipso, cause a contraction of antagonistic component in the same organ, or, baryum salts, which, as a rule, cause a contraction of one component, cause an inhibition of the antagonistic component. » On pourrait en outre faire observer que la loi d'innervatiou contraire vise le cours normal des phénomènes physiologiques, c'est-à-dire que si l'on peut concevoir qu'une contraction de la vésicule soit suivie d'un relâchement du sphincter d'Oddi, il ne s'ensuit pas que ce dernier phénomène entraîne nécessairement la contraction de la vésicule qui normale-

BIBLIOGRAPHIE

Lyon. — A reply to certain antagonistic criticism of non surgical biliary tract drainage. *New-York med. journ.*, 1922, t. CXV. n° 5, 1er mars p. 269, et n° 8, 18 avril p. 456.

Meltzer et Auer. — *Amer. journ. of physiol.*, 1908, 21-23.

Stepp et Duttmann. — Ueber die Gewinnung von Gallenblaseninhalt mittels der Duodenalsonde. Experimentelle-klinische Studien ueber den Gallenblasenentleerungreflex. *Klinische Wochenschrift*, 20 août 1923, n° 34, p. 1587-1590.

Villaret et Justin Besançon. — Étude clinique et physiologique d'une fistule pancréatique. *Arch. des maladies de l'app. dig. et des mal. de la nutrition*, XV, n° 8, p. 751, octobre 1925.

Winkelstein et Aschner. — Experimental studies on the entrance of bile into the duodenum. *Am. journ. of med. sc.*, vol. CLXIX, mai 1925, n° 3, p. 679-686.

ment le précède (1). Les travaux de Meltzer et de Vincent Lyon ont suscité d'une part des études critiques relatives à la loi d'innervation contraire et d'autre part de nombreuses recherches cliniques ou expérimentales dues à Crohn, Reiss et Radin, Bassler, Luckett et Lutz, Diamond, Winkelstein, Harer, Hargis et van Metter. Des unes et des autres semble se dégager l'idée que le pouvoir contractile de la vésicule serait inexistant, ce qui détruirait les notions acquises depuis les travaux de Doyon. C'est alors qu'a pris naissance l'autre interprétation d'après laquelle le premier rôle reviendrait au sphincter d'Oddi dans le mécanisme de l'excrétion vésiculaire provoquée. Les partisans de cette théorie admettent que l'application du sulfate de magnésie sur la muqueuse duodénale provoque le relâchement dudit sphincter et consécutivement le vidage de la vésicule dans laquelle la bile est maintenue sous une certaine pression d'origine externe pour les uns, interne pour les autres. Nous nous sommes suffisamment expliqués au cours de cet article sur la forme et l'importance de la contraction vésiculaire, sur l'inconsistance des théories et expériences qui la nient et enfin sur les rapports fonctionnels de la vésicule et du sphincter d'Oddi pour n'avoir pas à y revenir ici. Le rôle de la contraction vésiculaire dans l'évacuation de la « bile B » au cours de l'épreuve de Metzer-Lyon ne nous semble pas pouvoir être mis en doute.

On pourrait, s'il en était besoin, trouver encore d'autres arguments à l'appui de cette manière de voir. On ne saurait, en effet, prétendre que l'on obtient de la bile vésiculaire chaque fois que le sphincter est ouvert. Tous ceux qui pratiquent le tubage duodénal savent, au contraire, que, du fait de la présence d'une sonde dans le duodénum, le sphincter s'ouvre et que la bile cholédocienne s'écoule sans que, dans les conditions ordinaires, la bile vésiculaire s'écoule parallèlement ou consécutivement. En somme le sphincter étant ouvert en dehors d'une excitation duodénale par le sulfate de magnésie, la bile vésiculaire n'apparaît habituellement pas. Ceci permet de conclure au rôle inexistant du dit sphincter dans les évacuations qui suivent l'injection du sulfate de magnésie. S'il intervient jamais dans l'épreuve, c'est à titre inverse, comme obstacle à l'écoulement de la « bile B », ainsi qu'il arrive dans certains états pathologiques tels que les ulcères pyloro-duodénaux.

Il reste à préciser le mécanisme par lequel le sulfate de magnésie détermine la contraction vésiculaire. On a discuté sur le point de savoir s'il s'agit d'un réflexe ou d'une action humorale. Or tout porte à croire que c'est par un réflexe, voire même par un enchaînement de réflexes que la contraction vésiculaire est produite. On serait en présence de faits comparables au péristaltisme intestinal généralisé que déclanche un purgatif salin. D'ailleurs les

(1) La loi d'innervation contraire doit être entendue physiologiquement. Il n'est donc pas nécessaire de faire intervenir comme nerfs moteurs le pneumogastrique pour la vésicule et le sympathique pour le sphincter d'Oddi. Ceci peut être aisément compris si l'on se réfère aux travaux de Bayliss et Starling sur la contraction intestinale qui est régie par une loi se rattachant à la loi générale de l'innervation contraire. Une irritation locale d'un segment de l'intestin provoque toujours une contraction au-dessus du point excité et une inhibition du segment sous-jacent malgré l'unité d'innervation anatomique.

analogies entre les contractions péristaltiques intestinales et celles des voies biliaires ont été mises en lumière par Hans Simon de Berlin. Meltzer qu'a préoccupé également cette question a pris parti pour l'hypothèse humorale. D'après lui, le sulfate de magnésie serait, au contact du chlorure de sodium que contient le chyme, transformé en sulfate de sodium et celui-ci agirait par action hématogène sur les centres nerveux du muscle vésiculaire. Nous préférons à cette hypothèse celle du réflexe moteur et nous rappelons à cet égard qu'en dehors du sulfate de magnésie existent beaucoup d'autres substances capables d'engendrer le réflexe, telles par exemple que l'eau acidulée, la solution de peptone de Witte (méthode de Stepp), l'huile d'olive, ainsi que tous les corps gras alimentaires, voire même tout simplement l'eau chaude. On ne saurait appliquer à toutes ces substances la théorie adoptée par Meltzer pour le sulfate de magnésie. Villaret et Justin Bezançon qui ont été assez heureux pour pouvoir étudier longuement un malade atteint de fistule duodénale, ont nettement observé ce réflexe spécifique. En introduisant dans la fistule une solution très diluée d'acide chlorhydrique, ils ont toujours obtenu une sécrétion pancréatique abondante, tandis qu'après la solution de sulfate de magnésie, ils ont recueilli une bile noire vésiculaire. Ce qui plaide également en faveur d'une action réflexe, c'est que comme l'a montré Cole, certaines substances, par exemple, les alcalins, introduits dans un estomac lié, bloquent complètement le dit réflexe et empêchent le passage de la bile dans le duodénum. Mais une fois le réflexe déclanché, l'automatisme vésiculaire reprend ses droits et on a observé à la suite de l'injection intra-duodénale de peptone ou de sulfate de magnésie que l'éjaculation biliaire se fait chez l'animal 2 ou 3 fois par minute, ce qui cadre bien avec la fréquence des contractions que nous avons obtenues expérimentalement.

Un autre point mériterait d'être discuté, c'est la raison pour laquelle le sulfate de magnésie pris par la bouche n'agit pas de la même façon que lorsqu'il est injecté par la sonde duodénale. A cet égard d'ailleurs l'opinion des auteurs a varié. Mais, d'après notre expérience, il ne saurait y avoir de doute sur la différence d'effets des deux modes d'introduction. Nous sommes enclins à penser que le résultat produit par le sulfate de magnésie dans l'épreuve de Meltzer-Lyon tient à ce que l'injection par la sonde assure un contact plus large et plus brutal de la muqueuse duodénale avec le sulfate de magnésie. Après ingestions orale le sel en question est retenu et peut être modifié par l'estomac. Il y est, en tous cas, très certainement dilué et ne traverse le pylore que par petits passages successifs, ce qui modifie sans doute beaucoup l'action exercée sur les extrémités nerveuses sensitives de la muqueuse duodénale.

Si l'on adopte les idées ci-dessus exposées sur la physiologie de l'épreuve de Meltzer-Lyon, ce mode d'exploration devient, dans la pleine valeur du terme, une épreuve fonctionnelle de la vésicule biliaire. Pendant longtemps, faute d'une physiopathologie précise de l'épreuve, on s'est borné à lui demander des renseignements sur le maintien ou la suppression des communications vésiculaires avec la voie bilaire principale ou sur la présence

ou l'absence d'une infection vésiculaire (par l'examen cytologique ou bactériologique de la bile extraite). Nous pensons qu'on doit faire mieux et qu'à l'aide de cette épreuve on peut apprécier la valeur de la paroi contractile, renseignement de premier ordre si l'on songe que la principale fonction de la vésicule est celle de réservoir contractile. C'est en utilisant de cette façon l'épreuve de Meltzer-Lyon que nous avons pu isoler certains états pathologiques jusqu'ici mal définis, et, en particulier, édifié les syndromes nouveaux de l'atonie et de la stase. En outre, à la faveur de ces conceptions physiologiques, nous avons montré le rôle de l'hypertonie vésiculaire dans la pathogénie de la colique hépatique et de la diarrhée prandiale.

Ces notions nouvelles montrent combien la physiologie pathologique de la vésicule est éclairée par l'étude de sa physiologie normale. Il ne nous est pas permis de nous étendre ici longuement sur cette question, mais nous voudrions toutefois synthétiser dans un tableau synoptique les notions actuellement acquises à cet égard et montrer comment les troubles des diverses fonctions primordiales de la vésicule sont reliés aux principaux types morbides présentés par cet organe.

TABLEAU SYNOPTIQUE DES RELATIONS ÉTABLIES ENTRE LES FONCTIONS NORMALES ET LES ÉTATS PATHOLOGIQUES DE LA VÉSICULE

PHYSIOLOGIE NORMALE	PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE	INTERVENTIONS EXTÉRIEURES
1° Fonction de réservoir contractile.	Diarrhée prandiale.. Colique hépatique.	
2° Fonction de concentration.	Stases atoniques. Stases mécaniques.	Obstacles.
3° Fonction d'absorption . .	Vésicule fraise.	
4° Fonction de sécrétion . . .	Hydrocholécystite. Lithiase biliaire.	Troubles humoraux. Infections.

Ce tableau synoptique éclaire la physiologie pathologique de la plupart des types morbides de la vésicule biliaire. Toutefois il est quelques autres manifestations pathologiques causées par le cholécyste qui trouvent leur explication dans des troubles réflexes, tels les troubles digestifs et cardio-circulatoires. D'autres enfin dépendent soit uniquement, soit à titre complémentaire des interventions microbiennes. Telles sont les cholécystites de toute nature surtout les non lithiasiques, mais aussi de façon secondaire les lithiasiques.

LES « FOIES » DES INVERTÉBRÉS[1]

Par L. CUÉNOT

Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.

Le « foie » des Invertébrés est une annexe glandulaire de l'intestin moyen qui par son volume rappelle si souvent le foie des Vertébrés que tout naturellement on a usé d'abord de ce terme pour le désigner ; mais il en diffère très notablement au point de vue physiologique, et on a cru être plus exact en l'appelant hépato-pancréas. Nous préférons le vieux vocable, qui ne trompe personne.

Cet organe s'est différencié d'une façon indépendante chez un grand nombre d'Invertébrés (Astéries, Brachiopodes, Mollusques, Chélicérés et Crustacés supérieurs, Tuniciers), revêtant toutes sortes de formes, longs tubes libres isolés ou groupés en faisceaux comme chez les Crustacés, cæcums excessivement plissés du sac stomacal des Astéries, au nombre de deux par bras, grosse glande compacte plus ou moins lobulée des Mollusques et des Chélicérés. L'histologie n'est pas moins variée que l'aspect. En somme, les foies des Invertébrés sont des organes convergents, qui n'ont entre eux que des analogies physiologiques ; il est assez singulier que le foie fasse défaut chez tous les Arthropodes terrestres (Onychophores, Diplopodes, Chilopodes, Insectes), et l'immense majorité des animaux allongés tels que les Vers et les Annélides, alors qu'il est presque constant chez les Mollusques, les Chélicérés et les Crustacés supérieurs.

Le foie des Invertébrés est un organe à fonctions multiples : 1° en première ligne il est *sécréteur de diastases digestives variées;* 2° ses cellules *absorbent la plus grande partie des produits solubles de la digestion*, et sans doute les modifient au passage ; cette absorption est élective, les substances étrangères à l'organisme telles que les couleurs solubles ne franchissant pas ou ne

(1) Exposé général et bibliographie dans Dastre, Physiologie comparée du foie (*Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet*, t. VI, 1904) ; — Biedermann, Die Aufnahme, Verarbeitung und Assimilation der Nahrung (*Handbuch der vergl. Physiologie de Winterstein*, 2e Bd, 1e Hälfte, 1911)

dépassant pas la barrière épithéliale (*fonction d'arrêt*); 3° il est très fréquemment (ce qui est presque un corollaire de l'absorption) un *lieu de mise en réserve* de produits utilisables par l'organisme : graisse, glycogène, fer, sels calciques, carotinoïdes ; 4° il joue fréquemment un *rôle dans l'excrétion*, des produits de déchet apportés par le liquide sanguin étant captés électivement par la face profonde de certaines cellules épithéliales et rejetés dans la lumière intestinale.

La structure histologique diffère beaucoup suivant les groupes : il n'y a qu'une seule sorte de cellules remplies de granules chez les Astéries, tandis que dans le foie des Crustacés Décapodes, il y en a deux catégories : 1° des

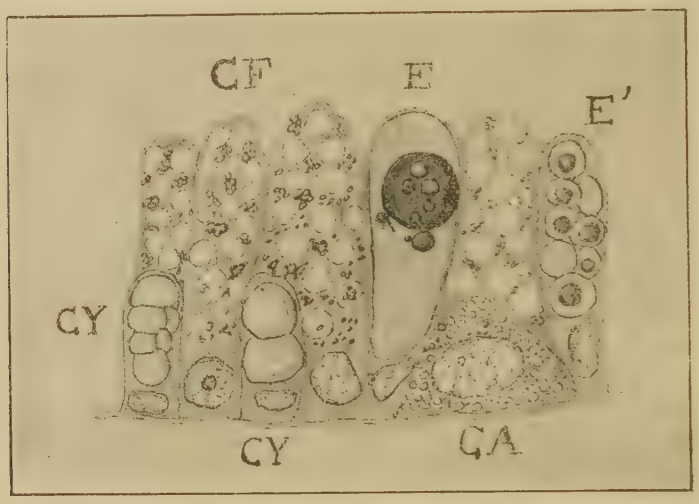


Fig. 1. — Figure demi-schématique montrant la constitution histologique du foie d'*Helix*.

CA, cellule à grains de phosphate de chaux ; CF, cellules à granules jaunes et à vacuoles (cellules à ferments ?); CY, cellules cyanophiles (athrocytes) ; E et E', deux types de cellules vacuolaires (athrocytes).

cellules renfermant presque toujours des globules de graisse (Fettzellen) 2° des cellules vacuolaires dont l'énorme vacuole contient un liquide acide coloré en jaune, brun ou vert ; chez les Pulmonés terrestres, on reconnaît quatre sortes d'éléments (fig. 1) : 1° cellules à granules jaunes et incolores 2° cellules vacuolaires dont les vacuoles à liquide jaune tiennent en suspension des nodules bruns ; 3° petites cellules à boule solide jaunâtre (cellules cyanophiles) ; 4° cellules à granules de phosphate tricalcique.

On est encore trop mal renseigné pour attribuer avec certitude à telle ou telle sorte de cellule la fonction diastasique, absorbante, excrétrice ; pour ma part, je préfère des termes purement descriptifs à ceux souvent utilisés de Fermentzellen, Resorptionszellen et autres, car il paraît bien qu'un même élément peut cumuler plusieurs fonctions, par exemple la formation de diastases et l'absorption, ou bien l'excrétion et l'absorption.

Fonction diastasique. — Avant tout le foie est une glande digestive dont le suc renferme une diastase protéolytique, une amylase, et une lipase émulsionnant et saponifiant les graisses (Crustacés, Arachnides, Céphalopodes). Chez l'Escargot la glande sécrète un liquide acide coloré en jaune rougeâtre qui remplit l'estomac et renferme une amylase à fort pouvoir saccharifiant, une lipase, et une cellulase hydrolysant activement les celluloses; il ne paraît pas y avoir de protéase libre ; l'albumine est digérée dans le foie même par contact avec une protéase intracellulaire.

Fonction absorbante. — Le foie des Invertébrés joue un rôle capital dans l'absorption des produits solubles de la digestion.

Pour mettre en évidence l'absorption, il est très pratique de donner à

Fig. 2. — Cellules du foie de *Mytilus*, fixées après un séjour de 2 heures dans de l'eau de mer additionnée d'encre de Chine. Dans la lumière du canalicule hépatique, on voit des grains d'encre mélangés aux produits de sécrétion; l'encre a pénétré dans les cellules, dessine une bordure noire sous la cuticule et s'accumule autour des granules du cytoplasme. Entre les deux cellules à ferments, il y a une petite cellule de remplacement (Imité de List, Die Mytiliden, *Fauna des Golfes von Neapel*, 1902).

l'animal que l'on étudie une proie préalablement injectée de lactate de fer ou d'une matière colorante soluble, ou des feuilles saupoudrées de ces substances. Il est au moins probable que la matière colorante ou le sel de fer suivra le même chemin que les produits solubilisés de la digestion, et indiquera par son entrée dans les cellules la région d'absorption. Par exemple on donne à un Poulpe un Crabe injecté d'indigosulfonate de sodium ; 24 heures après, l'indigosulfonate a complètement disparu du tube digestif et se trouve inclus dans les cellules du foie ; il a donc fallu que le contenu liquide de l'intestin, sans aucune particule solide, remonte les deux canaux excréteurs de petit calibre par lesquels le foie communique avec l'intestin, et gagne ensuite les dernières ramifications de la glande ; cela montre qu'après diges-

tion, il y a un courant qui amène dans le foie les produits solubles pour y être absorbés, tandis qu'avant ou pendant, il y a un courant inverse qui va du foie vers l'intestin pour y apporter les diastases sécrétées par l'organe.

Pendant l'absorption, le contenu granulaire des cellules présente de profondes modifications, indice du travail chimique qui s'opère à leur intérieur; on a constaté avec certitude l'absorption des graisses chez les Mollusques et les Crustacés (l'intestin moyen de ces derniers absorbe aussi une quantité notable de corps gras). Chez les Gastropodes et Lamellibranches, les particules alimentaires les plus fines pénètrent dans les ultimes ramifications du foie et viennent au contact même des cellules; celles-ci, chez certaines espèces (*Mytilus*, etc.), sont capables de capter les grains solides (grains de chlorophylle par exemple), ce qu'on peut rendre évident (fig. 2) en ajoutant de l'encre de Chine aux aliments (List) ; il est probable qu'il y a digestion intracellulaire des particules ainsi phagocytées.

Quand on ajoute à la nourriture des matières colorantes, certaines d'entre elles entrent bien dans les cellules hépatiques, mais il est tout à fait exceptionnel qu'elles les dépassent pour arriver dans le liquide cavitaire; après avoir nourri un Crabe pendant un mois avec de la viande mélangée d'acide arsénieux, on retrouve le poison dans les tubes du foie et presque exclusivement dans cet organe (Heckel). Le foie a donc la propriété, visiblement protectrice, d'arrêter au passage les produits inutiles ou toxiques; il les absorbe momentanément, mais s'en débarrasse ensuite en les rejetant dans l'intestin : c'est la *fonction d'arrêt*.

L'absorption des produits solubles par le foie et sa fonction d'arrêt permettent de comprendre certains traits de sa constitution chimique : par exemple, les pigments végétaux (1), chlorophylles et carotinoïdes (xanthophylles et carotine) sont absorbés par le foie des Crustacés Décapodes et des Mollusques, s'y accumulent souvent et contribuent à lui donner sa coloration brune ou jaune ; les chlorophylles sont habituellement peu modifiées : les acides faibles les transforment en chlorophyllanes (que l'on a souvent appelées *hépatochlorophylle* ou *entérochlorophylle*) qui sont sans doute éliminées lentement; l'origine alimentaire de cette hépatochlorophylle n'est pas douteuse, car si l'on nourrit longtemps des Escargots avec du pain, on constate la disparition totale de ce pigment, qui réapparaît lorsqu'on remet les animaux au régime ordinaire chlorophyllé. Les chlorophylles peuvent aussi être désintégrées et donner l'*hélicorubine* (Escargots, Limaces), corps ferrugineux apparenté à l'hémoglobine, qui est rejeté dans le suc hépatique et le colore fortement en jaune rougeâtre.

Les carotinoïdes ne sont pas modifiés ; en raison de leurs caractères de solubilité, ils colorent des enclaves de graisse ou passent dans des vacuoles. Chez les Crustacés Décapodes, ces pigments émigrent au moment du développement des œufs ; ils passent dans le sang, ce qui produit une décoloration manifeste du foie, et s'accumulent dans le cytoplasme des œufs qui se teintent en rouge.

(1) Verne (J.), Les Pigments dans l'organisme animal. *Encyclopédie scient.*, Doin, Paris, 1926.

Fonction de réserve. — Le foie renferme communément une réserve de graisse, jusqu'à la moitié de son poids sec chez les Crustacés Décapodes, alors qu'il n'y en a que des traces ou pas du tout dans le reste de l'organisme. Cette graisse a une double origine : 1° alimentaire (nutrition d'un Escargot avec du lait et de la crème, suivie dès les premières heures par la synthèse de corps gras dans les cellules absorbantes et calciques ; présence dans le foie du Pagure des Cocotiers [*Birgus latro*], qui mange les noix, des corps gras caractéristiques de celles-ci) ; 2° endogène (nourriture exclusive d'un Escargot avec du pain : au bout de quelque temps, le foie est chargé de graisse, bien que la ration n'en renferme pas). Cette réserve est surtout destinée aux organes génitaux et s'épuise en tout ou en partie lors de la maturation des produits sexuels ; elle présente par suite une variation saisonnière très nette : le foie d'Écrevisse renferme beaucoup de graisse en avril-mai, tandis qu'il n'y en a plus du tout de décembre à février, la reproduction ayant lieu de novembre à janvier ; chez l'*Asterias rubens*, les cæcums radiaux ne contiennent de graisse qu'au mois d'août, alors que les organes génitaux sont complètement régressés après la ponte printanière.

Après les périodes d'abondante nourriture, on peut trouver du glycogène dans les cellules hépatiques, probablement d'origine endogène, c'est-à-dire emprunté au sang; mais la quantité en est assez petite, la vraie réserve de glycogène se trouvant dans les grandes cellules claires du tissu conjonctif, ainsi que dans les muscles.

Le tissu hépatique des Crustacés et des Mollusques renferme une quantité notable de fer, de 4 à 25 fois plus que le reste du corps ; c'est d'autant plus remarquable que souvent il y a dans le sang un albuminoïde cuivreux (hémocyanine) et non pas de l'hémoglobine. Le métal combiné probablement à une protéine constitue sans doute une réserve pour les besoins en fer de l'organisme.

Nous avons mentionné plus haut les cellules à granules de phosphate tricalcique que l'on rencontre notamment dans le foie des Escargots et la réserve de carotinoïdes du foie des Crustacés Décapodes.

Fonction excrétrice. — Beaucoup de foies (Gastropodes Pulmonés, Opisthobranches, *Cyclostoma*, Céphalopodes, *Aphrodite*, Crustacés, Arachnides, Astéries), renferment des cellules qui ont la propriété athrocytaire (voir *Excrétion*, page 622), c'est-à-dire qui captent électivement les matières colorantes solubles injectées dans le liquide cavitaire, et les rejettent ensuite dans la cavité intestinale : ce sont souvent des cellules à grandes vacuoles, dans le liquide desquelles on voit des grains ou des concrétions colorées (fig. 1, E). Normalement pigment, concrétions et vacuoles non éclatées se retrouvent dans les excréments que renferme l'intestin terminal, et il est difficile de douter de leur signification excrétrice. La nature des déchets ainsi éliminés par le foie est mal connue : on a défini un urate chez l'*Aphrodite*, de la guanine chez les Araignées (1).

(1) Millot (J.), Contribution à l'histophysiologie des Aranéides. *Bull. biol. France Belg.*, Suppl. VII, 1926.

L'EXCRÉTION (1)

Par L. CUÉNOT

Professeur à la Faculté des Sciences de Nancy.

Il est extrêmement difficile, sinon impossible, de définir rigoureusement le produit d'excrétion et l'organe excréteur. Dans le cas le plus simple et le plus clair, un produit d'excrétion est un corps, provenant des réactions chimiques qui se passent dans l'animal vivant, qui a la signification d'un déchet, d'une substance dégradée, parce que l'organisme ne peut plus le faire entrer dans le cycle des transformations utiles et en retirer de l'énergie; de plus il est souvent toxique pour l'être qui l'a fabriqué ; par exemple le gaz acide carbonique est le reste de la combustion des glucides et des lipides, l'urée et les corps puriques sont les résidus de la combustion des protides et des nucléoprotides, l'alcool est le déchet laissé par les levures de la bière et du vin. Bien entendu, ce n'est que par rapport à un organisme donné qu'une substance est un produit d'excrétion, car celui-ci pourra être un aliment pour une autre sorte d'organisme ; ainsi le *Micrococcus ureæ* est capable d'hydrolyser l'urée et d'en faire du carbonate d'ammoniaque, l'alcool est un aliment pour la Bactérie du vinaigre qui en utilise l'énergie et rejette de l'acide acétique; celui-ci, à son tour, peut être dégradé par le *Mycoderma aceti* qui l'oxyde.

L'organe d'excrétion, dans son acception la plus claire, extrait des liquides internes les déchets solubles (2) et en débarrasse l'organisme, soit d'une façon parfaite en les rejetant au dehors, soit d'une manière détournée en les soustrayant à la circulation et en les immobilisant sous la forme solide : le poumon est un organe d'excrétion pour le gaz acide carbonique,

(1) On trouvera une bonne mise au point et une bibliographie très étendue, allant à peu près jusqu'à 1920, dans le *Handbuch der vergleichenden Physiologie*, de H. Winterstein, Bd II, 2te Hälfte, 1924 p. 259-900 (Die Exkretion, par Burian, Strohl, Muth, R. Ehrenberg et Noll). Je n'indique ci-dessous que des travaux récents ou non mentionnés dans le *Handbuch*.

(2) Il importe de séparer le déchet chimique, soluble dans le plasma, des particules solides ou débris cellulaires qui se rencontrent aussi dans les liquides cavitaires, et dont l'organisme se débarrasse par phagocytose.

le rein pour l'urée, le foie pour le pigment biliaire. La vraie cellule excrétrice ne fabrique pas le produit *exogène* qu'elle élimine; elle le capte électivement, tel quel, dans les liquides sanguins ou cavitaires qui baignent sa surface. Mais il faut, je crois, étendre le concept de l'excrétion aux cellules à produits *endogènes :* ainsi certains éléments ont un pouvoir synthétique remarquable et édifient des corps nouveaux en combinant des déchets simples : par exemple, chez les Oiseaux et les Reptiles, le foie forme de l'acide urique par synthèse, à partir de l'acide lactique et de l'ammoniaque, produit de dégradation des albumines. Enfin, formant une troisième catégorie, il y a des produits excrémentitiels qui apparaissent à l'état figuré dans des cellules à grande activité chimique, comme résidus des réactions qui se passent dans ces cellules ; c'est ainsi que des cellules absorbantes de tube digestif (fig. 3) ou des cellules de réserve renferment à un certain moment de leur cycle des produits de déchet, qui pourront être éliminés plus tard. Ces cellules ne sont excrétrices que d'une façon momentanée, et pour leur compte propre.

Mais la capture élective ou la fabrication de produits terminaux n'est pas le seul mode d'activité de l'organe excréteur; il est encore un régulateur de la composition et de la concentration moléculaire des liquides intérieurs; non seulement il exerce cette fonction vis-à-vis de l'eau, du chlorure de sodium, des phosphates, etc., mais aussi, à l'occasion, vis-à-vis de toute substance étrangère et inutilisable parvenue en solution dans les liquides qui irriguent les organes : après ingestion d'asperges, l'essence d'asperge à odeur caractéristique se retrouve dans l'urine; après ingestion d'ail, l'essence d'ail, très volatile, est éliminée par le poumon; après absorption pulmonaire d'essence de térébenthine, un dérivé odorant de celle-ci passe dans l'urine; l'élimination rénale d'une quantité de médicaments et du sucre chez le diabétique est bien connue.

C'est cette propriété régulatrice qui permet de comprendre le principe de la méthode des injections physiologiques, grâce à laquelle on a découvert chez les Invertébrés tant d'organes excréteurs insoupçonnés : chez un animal bien vivant, on injecte dans la cavité générale une très petite (1) quantité d'une matière colorante, dissoute dans le sang même de l'animal ou dans de l'eau salée isotonique; cette substance étrangère à l'organisme est rapidement éliminée par un organe qui se colore électivement et se désigne ainsi comme organe excréteur; les cellules ont capté la couleur, qui passe à l'état dissous dans des vacuoles ou se fixe sur des concrétions, c'est-à-dire à la place exacte qu'occupent dans le cytoplasme les produits normaux d'excrétion.

Voilà donc deux propriétés caractéristiques des organes excréteurs : 1° élimination élective de produits dégradés ou toxiques, n'ayant plus de rôle quelconque à jouer dans l'organisme; 2° propriété régulatrice, mise

(1) Il est essentiel de n'injecter que la plus petite quantité nécessaire pour colorer les organes excréteurs; quand on use de doses trop fortes, il se fait des teintures anormales qui troublent les résultats.

commodément en évidence par l'absorption élective de matières colorantes injectées à l'animal.

Mais voici des cas difficiles à interpréter, qui montrent combien est mince la cloison qui sépare l'organe rénal indiscutable d'un autre organe glandulaire auquel on n'attribue pas, d'ordinaire, une signification excrétrice :

I. La salicine est un glucoside amer qui se rencontre notamment dans les tissus libériens des Saules; absorbée par l'intestin des Insectes phytophages qui vivent sur ces végétaux, dédoublée et oxydée, elle donne dans le sang de l'aldéhyde salicylique à odeur caractéristique : chez l'*Aromia moschata* adulte, beau Longicorne vert à odeur musquée, deux glandes thoraciques débouchent ventralement au-dessus des hanches des pattes de la 3e paire ; lorsque l'animal est inquiété, ces glandes sont capables de projeter à plusieurs centimètres de distance leur produit de sécrétion qui renferme de l'aldéhyde salicylique et sans doute un autre produit odorant, le mélange des deux odeurs ayant valu à l'Insecte le nom spécifique de *moschata;* une autre partie de la salicine est éliminée, cette fois sous la forme d'acide salicylique, par un rein ouvert (tubes de Malpighi) [Hollande (1), 1909].

Doit-on considérer les glandes d'*Aromia* comme des organes excréteurs ? Il est incontestable qu'elles contribuent à éliminer un corps inutile, comme les glandes sudoripares de l'Homme éliminent un peu d'urée, mais le rejet du produit excrété ne s'effectue que s'il y a une excitation extérieure. Il est possible, bien qu'on ne l'ait pas prouvé, que les glandes thoraciques d'*Aromia* aient une valeur protectrice et que leur sécrétion écarte certains prédateurs insectivores ; si l'on plaçait ces glandes dans la catégorie des organes rénaux, il faudrait en faire autant pour les innombrables glandes tégumentaires des Insectes auxquelles on attribue la signification très vague de glandes répugnatoires ou défensives.

II. La guanine, corps purique, est une substance de déchet typique, dont l'organisme ne peut plus tirer aucune énergie : les Araignées, par exemple, éliminent leurs déchets azotés sous forme de guanine, qui est rejetée au dehors. Or, chez les Poissons (2), une combinaison organique de guanine, à l'état cristallisé, remplit des cellules spéciales (*guaninophores*) localisées dans différentes régions, péritoine, vessie natatoire, méninges, iris, derme de la face ventrale; les écailles d'Ablette doivent leur éclat argenté bien connu à des guaninophores. Il n'est pas douteux que la guanine est là à demeure et qu'elle ne peut plus rentrer dans le cycle métabolique; faut-il donc considérer les guaninophores comme des cellules excrétrices (rein d'accumulation), qualité qu'il faudrait nécessairement étendre aux cellules pigmentaires noires et jaunes (*mélanophores* et *xanthophores*) qui accompagnent fréquemment les guaninophores et sont plus ou moins complémentaires de

(1) Hollande, Sur la fonction d'excrétion chez les Insectes salicicoles et en particulier sur l'existence de dérivés salicylés. *Ann. Univ. Grenoble*, 1909, p. 459.

(2) Millot (J.), Le pigment purique chez les Vertébrés inférieurs. *Bull. scient. France Belg.*, 57, 1923, p. 261.

ceux-ci? C'est poser la question très difficile de la signification des pigments animaux.

Pour répondre à cette question, il faudrait savoir si le pigment blanc guaninique, aussi bien que la mélanine et les autres pigments, joue un rôle quelconque dans la vie du Poisson, par exemple en constituant un écran protecteur ou un miroir réfléchissant les radiations lumineuses; il est assez vraisemblable que les couleurs ne sont pas sans fonction utile, puisque la lumière exerce une action non douteuse sur la production ou la répartition des pigments, et que les animaux qui vivent dans l'obscurité absolue des cavernes et des eaux souterraines, ainsi que les parasites internes, sont presque tous dépigmentés. S'il en est ainsi, la guanine, utilisée pour une fin nécessaire au Poisson et fabriquée en vue de cette fin, ne saurait, en dépit de sa constitution chimique, être assimilée à un produit de déchet, pas plus que la silice des spicules d'une Éponge, la calcite d'une coquille, la mélanine d'une encre de Seiche. Le criterium définitif d'un produit d'excrétion est au fond son inutilité complète; de même, dans une usine, le sous-produit ne se distingue du déchet que par une utilisation possible.

Il n'est pas plus facile d'interpréter la valeur des pigments d'origine endogène qui colorent la peau et les phanères des Vertébrés, la coquille des Mollusques, la carapace des Crustacés; assurément les pigments sont désormais en marge du métabolisme général; ils ne diminuent pas quand l'animal jeûne et somme toute ils sont souvent rejetés au dehors. Ils sont l'expression visible d'un certain état constitutionnel héréditaire, et sont remarquables par une très grande variabilité inter- et intra-spécifique. Doit-on les ranger, comme on le fait souvent, dans la catégorie des produits d'excrétion? Je ne le pense pas; il faudrait avant cela définir les réactions utiles dont ils seraient les déchets, et expliquer leur accumulation à la surface visible des téguments. Le fait que les cellules formatrices de pigment ne participent pas à la régulation, car elles ne prennent pas d'ordinaire les couleurs des injections physiologiques, n'est pas en faveur d'une signification excrétrice.

*
* *

Méthode des injections physiologiques de matières colorantes. — Le fait que des cellules sont capables de retirer électivement du milieu intérieur les matières colorantes solubles qu'on y a introduites, révèle dans ces organites l'existence d'une propriété commune, régulatrice de la composition du sang ou des liquides cavitaires; j'estime que la coloration élective, dans de bonnes conditions d'expérience, permet d'attribuer *a priori* une fonction excrétrice aux organes ou cellules isolées qui présentent ce phénomène. Burian (1924), désirant être moins affirmatif, a proposé d'appeler *athrocytes* (de ἀθροίζειν, rassembler, concentrer) les éléments, quels qu'ils soient, qui captent les couleurs des injections physiologiques. Je ne vois aucun inconvénient à adopter ce terme.

Les couleurs donnent de précieux renseignements sur les réactions

intracellulaires : le tournesol bleu et l'alizarine violette virent au rouge en milieu acide ; la fuchsine acide, d'un beau rouge, se décolore en milieu alcalin et on ne régénère la couleur qu'en ajoutant de l'acide acétique ; en milieu alcalin, le vert d'iode vire au violet. Le cytoplasme réduit l'indigosulfonate de sodium, bleu, par fixation de deux atomes d'hydrogène, ce qui donne un leuco-dérivé incolore ; l'indigosulfonate bleu se régénère par déshydrogénation dans les vacuoles ou à la surface des cellules ; de même le leuco-dérivé du bleu de méthylène repasse au bleu dans les vacuoles des cellules excrétrices.

En usant de cette méthode, on se convainc que les animaux ont presque toujours plusieurs organes excréteurs qui n'ont pas le même mode de fonctionnement, comme on le verra plus loin ; chez beaucoup d'Insectes, de Crustacés et de Mollusques, il y en a au moins trois, qui se distinguent les uns des autres par des affinités différentes vis-à-vis des couleurs injectées ; celles-ci se groupent en catégories plus ou moins nettes : ainsi carminate d'ammoniaque, tournesol, hémoglobine vont toujours ensemble, tandis que l'indigosulfonate de sodium et la fuchsine acide constituent un autre groupe. Il est exceptionnel qu'une même cellule puisse absorber les couleurs de l'une et l'autre catégories, et même quand cela se produit, il y a préférence nette pour l'une d'elles ; il y a donc des athrocytes à indigosulfonate, des athrocytes à carminate, et d'autres encore, qui peuvent constituer des organes tout à fait différents (Céphalopodes), ou être au contraire groupés à côté les uns des autres dans un même organe (reins antennaires des Crustacés = *saccule* à carminate + *labyrinthe* à indigosulfonate ; rein unique des Prosobranches = *cellules vacuolaires* à indigosulfonate + *cellules ciliées* à carminate). Par contre, le rouge neutre est généralement éliminé aussi bien par les athrocytes à indigosulfonate que par ceux à carminate.

Il y a chez les animaux trois types d'organes excréteurs : 1° le rein ouvert à l'extérieur ; 2° le rein d'accumulation ; 3° les organes ou cellules athrocytaires qui déversent dans les liquides cavitaires le produit solide ou liquide qu'ils fabriquent. Je me bornerai à examiner un certain nombre d'exemples, choisis parmi les plus typiques.

1° LE REIN OUVERT

Le rein ouvert est un organe excréteur possédant un débouché à l'extérieur, de sorte que l'organisme peut se débarrasser définitivement des produits de désassimilation captés par les cellules rénales. La face basale de celles-ci, en contact avec le sang ou le liquide cœlomique, absorbe par osmose les déchets ; ceux-ci cheminent dans le cytoplasme, s'y accumulent temporairement dans des vacuoles ou se précipitent en concrétions solides, et sont rejetés dans la lumière de l'organe soit à l'état liquide soit sous forme de concrétions. Les cellules sont donc des éléments glandulaires polarisés pour une excrétion externe. Ces reins ouverts sont tantôt des organes autonomes (*protonéphridies*, *métanéphridies*, etc.), tantôt des annexes

du tube digestif qui profitent de l'orifice anal, comme diverses *cellules du « foie »* des Invertébrés et les *tubes de Malpighi* des Insectes.

REINS AUTONOMES

Le rein ouvert autonome paraît s'être formé deux fois seulement, d'une façon indépendante, dans le Règne animal, et dans les deux séries son évolution suit à peu près les mêmes étapes. Dans le phylum Platodes-Rotifères-Néphridiés-Annélides-Onychophores-Arthropodes, le rein est d'abord la *protonéphridie* à ramifications terminées par des cellules portant une flamme vibratile; celles-ci deviennent les solénocytes (fig. 2)

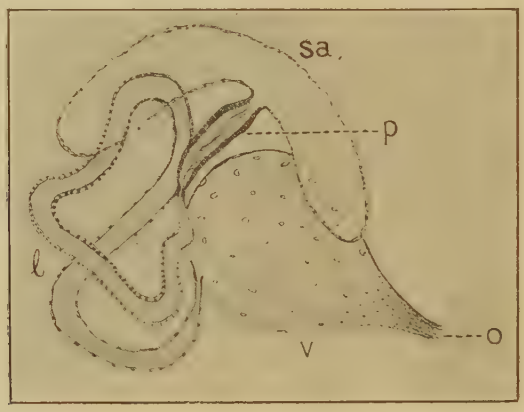


Fig. 1. — Métanéphridie de *Peripatopsis capensis* (Onychophore) : *l*, tube néphridien présentant plusieurs régions à épithélium plus ou moins haut (labyrinthe) ; — *o*, orifice externe à la base de chaque patte; — *p*, pavillon à longs cils vibratiles; — *sa*, vésicule cœlomique (saccule) tapissée d'athrocytes à carminate; — *v*, vessie collectrice.

des Annélides, par allongement de la flamme et étirement du canal qui la loge; puis apparaît la *métanéphridie* à pavillon cilié, s'ouvrant dans le cœlome; il n'est pas rare alors (divers Annélides, Sipunculiens, Echiuriens, Brachiopodes), que les produits génitaux, après être tombés dans la cavité générale, empruntent la voie néphridiale pour parvenir à l'extérieur. A partir des Onychophores (1) (fig. 1), le cœlome se réduit à de petites cavités closes dans lesquelles s'ouvrent les pavillons néphridiens, encore vibratiles dans ce groupe; on commence à donner le nom de *saccule* à la partie cœlomique, tapissée d'un épithélium plat, et de *labyrinthe* à tout le reste de la métanéphridie. Enfin chez les vrais Arthropodes, le pavillon vibratile disparaît, et le rein ou *paranéphridie* devient une glande généralement formée de deux parties éliminant des produits différents, le saccule et le labyrinthe (rein coxal des Arachnides, reins antennaires et maxillaires des

(1) Cuénot, L'entonnoir vibratile de la néphridie des Péripates. *Bull. Soc. roy. zoologique de Belgique*, 56, 1926, p. 13.

Crustacés, rein labial des Diplopodes et des Thysanoures, etc.). Le dernier avatar du rein autonome est, semble-t-il, sa transformation en glande salivaire ou sericigène chez les Insectes.

Dans le phylum Amphioxus-Vertébrés, c'est une protonéphridie à solénocytes (fig. 2), absolument pareille à celle des Annélides, qui apparaît chez notre lointain ancêtre. Puis viennent le pronephros et le corps de Wolff des premiers Vertébrés, avec petits pavillons vibratiles s'ouvrant dans la cavité générale; ils sont comparables aux métanéphridies; enfin à partir

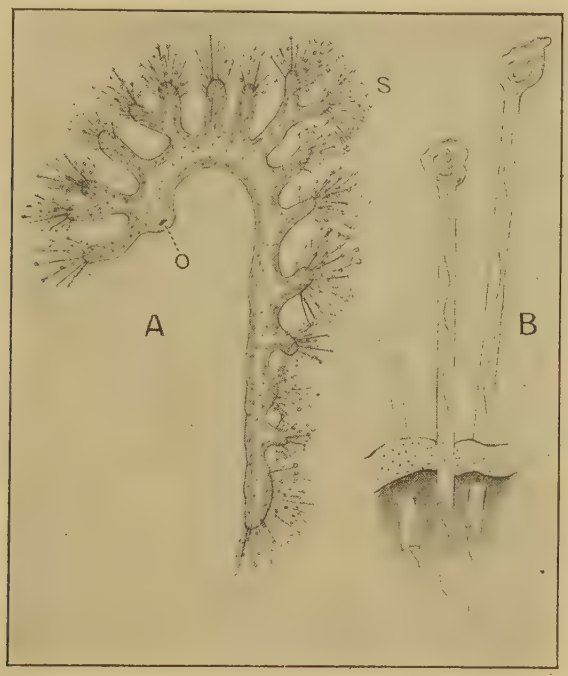


Fig. 2. — A, protonéphridie à solénocytes d'Amphioxus (*Branchiostoma lanceolatum*), dessinée sur le vivant: — *o*, orifice externe s'ouvrant dans la cavité péribranchiale; — *s*, bouquet de solénocytes. — B, solénocytes montrant le débouché du tube dans la cavité néphridiale (D'après Goodrich, *Quart. J. micr. Sc.*, 45, 1902).

des Reptiles, le rein définitif n'a plus de rapports avec le cœlome; les canalicules rénaux sont clos à leur extrémité distale comme les canalicules paranéphridiaux des Arthropodes, et les cils vibratiles ont à peu près disparu.

Les reins autonomes se colorent facilement par les injections physiologiques : tantôt ce sont des reins à indigosulfonate comme les métanéphridies des Sipunculiens et de la plupart des Mollusques, tantôt des reins à carminate (Annélides), plus rarement des reins renfermant deux sortes de cellules bien distinctes, les unes pour l'indigosulfonate, les autres pour le carminate. Les Vertébrés supérieurs constituent presque une exception, car

il paraît bien que les cellules des tubes contournés sont aptes à capter indifféremment l'une et l'autre substances (1).

En dehors des Vertébrés, les déchets rejetés par les reins autonomes ne sont connus avec certitude que chez un petit nombre d'espèces : des urates en concrétions chez les Gastropodes Pulmonés et le Sipunculien *Phascolion*, de l'urée chez les Lamellibranches, de l'ammoniaque et des amines chez les Annélides.

REIN INTESTINAL

Si l'on injecte à un *Ascaris* une solution d'indigosulfonate de sodium, la couleur est prise électivement par l'intestin, dans toute la partie comprise entre l'œsophage et le rectum; il n'est pas douteux (si l'on pouvait garder l'animal en vie assez longtemps) qu'elle serait ensuite éliminée dans la lumière de l'intestin, qui fonctionne donc comme organe excréto-régulateur.

Une participation à l'athrocytose, toujours pour l'indigosulfonate, est manifeste dans l'intestin des Oursins et des Étoiles de mer : chez les premiers, c'est la seconde courbure de l'intestin qui se colore; chez les secondes, ce sont les cæcums radiaux qui s'étendent dans les bras. La substance injectée se retrouve dans l'épithélium interne, sous forme de petits grains mêlés aux nombreux granules qui remplissent normalement le corps cellulaire; elle est rejetée peu à peu au dehors, comme on peut le constater facilement chez une Étoile de mer en coupant tous les dix jours un bras et en examinant les cæcums. Normalement, ceux-ci rejettent divers déchets azotés, ammoniaque, urée et corps puriques.

Cellules athrocytaires du foie. — Dans les autres groupes, ce ne sont plus les cellules intestinales dans leur ensemble, mais des cellules spécialisées du foie qui jouent un rôle dans l'excrétion, ce qui ne les empêche pas, d'ailleurs, de remplir d'autres fonctions fort différentes, comme la sécrétion de diastases digestives ou l'absorption des produits solubles de la digestion. On retrouve une partie de leur contenu, plus ou moins intacte, dans les excréments, ce qui rend certain leur rôle éliminateur; de plus ce sont des athrocytes électifs pour diverses couleurs; après un temps plus ou moins long, les couleurs fixées sur des granules ou dans des vacuoles sont rejetées dans la lumière du tube hépatique, et de là passent dans l'intestin où elles se mêlent aux excréments. Ces cellules excrétrices se rencontrent dans le « foie » de nombreux Mollusques (Céphalopodes, Gastropodes Pulmonés et Opisthobranches), dans les cæcums latéraux des Aphroditiens dont les cellules renferment un urate, dans le foie des Arachnides (cellules à guanine et cellules à urates), chez presque tous les Crustacés (Décapodes, Mysis, Squille, Amphipodes et Isopodes, *Nebalia*, *Lepas*, etc.). La morpho-

(1) Turchini, Contribution à l'étude des processus cytologiques de l'élimination des matières colorantes par le rein. *Thèse de Médecine*, Paris, 1919, 112 pages.

logie de ces athrocytes est très variée : chez les Araignées par exemple (1), les cæcums hépatiques, dans la région où ils touchent la surface dorso-latérale de l'abdomen, sont coiffés de cellules blanches à guanine qui, visibles par transparence à travers les téguments, contribuent à la coloration de l'animal (le blanc des Thomises, le dessin cruciforme du dos de l'Epeire diadème sont dus aux cellules à guanine); de temps à autre, ces cellules se vident dans la lumière du diverticule hépatique. En outre, le tissu hépatique renferme des cellules à ferments et des cellules absorbantes; ces dernières présentent dans leur cytoplasme des cristaux (urates ?) et des boules brunes, dont le sort ultérieur permet d'affirmer la valeur excrétrice, qui sont probablement les déchets endogènes des substances absorbées et clivées. Chez les Céphalopodes (fig. 3), il y a des cellules renfermant une énorme vacuole

Fig. 3. — A, épithélium du foie de *Sepia officinalis* (Céphalopode) : — *c*, cellule à boules renfermant des globules de graisse, des boules safranophiles et un magma jaune à cristaux. — B, débris épithéliaux trouvés dans le rectum, inclus dans un filament excrémentitiel : — *c*, magma à cristaux rejeté par une cellule à boules; — *v*, vacuole à concrétions provenant d'une cellule vacuolaire.

dont le liquide tient en suspension des grains solides, et des cellules à boules, plus nombreuses, qui, à un certain stade de leur évolution, contiennent un magma jaune avec de grandes aiguilles cristallines (tyrosine ?); dans les excréments, émis dans l'intervalle entre deux périodes de nutrition active, on retrouve facilement les vacuoles et les masses jaunâtres à cristaux. Le foie des Vertébrés, qui prend l'indigosulfonate des injections physiologiques, a aussi une fonction excrétrice (élimination de la bilirubine, déchet de la digestion de l'hémoglobine).

Tubes de Malpighi. — Dans divers groupes d'Arthropodes terrestres (Arachnides, Diplopodes, Chilopodes, Insectes), l'intestin émet, non loin de son extrémité terminale, des tubes grêles, tapissés d'un épithélium cubique, qui ont une signification rénale : chez les Arachnides, il y en a 2 ou 4,

(1) Millot (J.), Contribution à l'histophysiologie des Aranéides. *Bull. scient. France Belg.* Suppl^t VIII, 1926, 238 pages.

dont les nombreuses ramifications s'intriquent avec les diverticules hépatiques, et qui éliminent de la guanine; ils débouchent dans un élargissement de l'intestin qui est le cloaque. Chez les Insectes, les tubes de Malpighi, dont le nombre, presque toujours supérieur à 4, atteint parfois la centaine, sont de longs tubes grêles, débouchant généralement à la limite de l'intestin moyen et de l'intestin terminal, soit séparément, soit par un ou plusieurs canaux collecteurs; les cellules, à réaction fortement alcaline, éliminent de l'acide urique ou des urates, des pigments variés, de l'oxalate ou du carbonate de calcium. Les tubes de Malpighi captent électivement l'indigosulfonate des injections physiologiques.

2° LE REIN D'ACCUMULATION

Rein des Tuniciers. — Sur le côté droit des Molgules (fig. 4), au voisinage du cœur et des organes génitaux, se trouve un organe allongé en

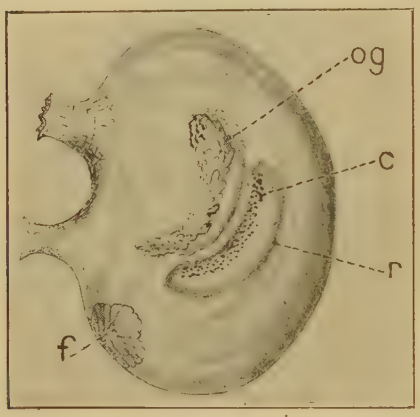


Fig. 4. — *Molgula socialis* (Tunicier) vue du côté droit après enlèvement du manteau ; on voit par transparence le foie (*f*), les organes génitaux (*og*), le rein d'accumulation (*r*); — *c*, concrétions uriques à l'intérieur du rein (d'après Lacaze-Duthiers).

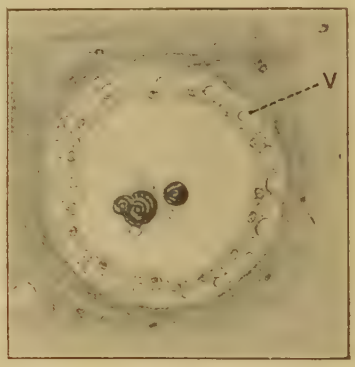


Fig. 5. — Coupe d'une vésicule rénale, *Ascidiella aspersa* (Tunicier); — *v*, vacuole excrétrice dans les cellules limitantes.

forme de haricot, creux, mais complètement clos, qui est un rein d'accumulation typique ; dans l'intérieur se trouvent une ou plusieurs concrétions, brunes ou noires, à couches concentriques, constituées par un urate; elles s'accroissent en épaisseur et en consistance à mesure que l'animal avance en âge (il est probable que les Molgules ne vivent guère qu'un an), jusqu'à mouler entièrement la cavité intérieure. L'épithélium interne du rein capte l'indigosulfonate des injections physiologiques.

Chez les Phallusidés et les Cynthiadés, au lieu d'une énorme vésicule rénale, il y en a un nombre considérable, rappelant par leur aspect des vésicules thyroïdiennes (fig. 5); tantôt elles entourent les circonvolutions in-

testinales (Phallusidés), tantôt elles sont disposées de chaque côté sous les téguments (Cynthiadés); dans leur cavité on trouve des concrétions uriques ou des bâtonnets cristallins; les cellules limitantes renferment des vacuoles à réaction acide et des granules de déchet, et captent l'indigosulfonate des injections physiologiques.

Cœur branchial du Poulpe (1). — Le cœur branchial du Poulpe (fig. 6) est un organe musculo-glandulaire traversé par le courant veineux qui va à la branchie; de ce courant central partent de nombreuses lacunes qui se ramifient dans le tissu spongieux du cœur. Des fibres musculaires striées en revêtent la périphérie, et le traversent en différentes directions; tous les intervalles laissés entre les fibres sont bourrés de grandes cellules polygonales (fig. 7), dont les plus petites et les plus jeunes renferment des granulations jaunâtres, qui se soudent les unes aux autres pour former dans les cellules âgées une grosse concrétion colorée; ces corps figurés donnent les réactions des purines xanthiques. Après injection physiologique de carminate d'ammoniaque ou de tournesol, le cœur branchial prend une vive coloration rouge (réaction de l'acidité), et la garde indéfiniment, la couleur étant fixée sur les concrétions.

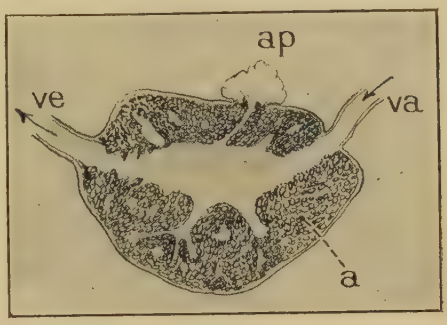


Fig. 6. — Coupe sagittale d'un cœur branchial de Poulpe (Céphalopode); les flèches indiquent la direction du courant sanguin: — *a*, tissu spongieux rénal; — *ap*, appendice du cœur branchial; — *va*, vaisseau afférent du cœur; — *ve*, vaisseau efférent allant à la branchie.

Fig. 7. — Cellules du cœur branchial d'un Poulpe âgé, montrant les grosses concrétions puriques; — *a*, cellule jeune à petite concrétion incolore.

C'est bien un rein d'accumulation, car les dimensions des plus grosses concrétions sont plus fortes chez un Poulpe de grande taille que chez un petit individu, et le nombre des cellules cardiaques augmente avec l'âge.

Cellules à urates des Insectes. — Quand on examine à un faible grossissement le corps adipeux d'une Blatte (fig. 8, A), il ap-

(1) Turchini, Contribution à l'étude de l'histologie comparée de la cellule rénale. L'excrétion urinaire chez les Mollusques. *Arch. de Morph. gén. et exp.*, fasc. 18, 1923, 241 pages.

paraît parsemé de petits points blancs opaques, qui tranchent nettement sur le fond translucide des globules de graisse : ce sont de grosses cellules (fig. 8, B), très irrégulières de forme, bourrées de concrétions volumineuses d'urate de sodium. On trouve déjà des amas d'urates, mais très petits, chez les embryons et les jeunes Blattes ; à mesure que l'animal avance en âge, le volume des cellules uriques et de leurs concrétions augmente régulièrement, si bien que chez les vieux adultes (la Blatte orientale peut vivre quatre ans), le corps adipeux n'est plus qu'un énorme amas d'urates, les cellules adipeuses vidées de leur contenu étant presque complètement annihilées par le développement des cellules à concrétions. Les couleurs injectées dans la cavité générale ne se fixent pas dans les cellules uriques, à l'exception de la vésuvine qui donne presque toujours une belle coloration brune aux concré-

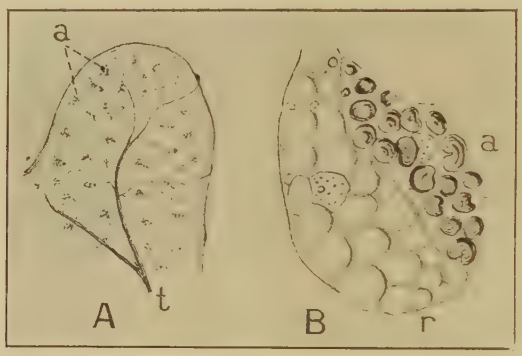


Fig. 8. — A, lobe de corps adipeux, *Blatta orientalis* d'âge moyen : — *a*, cellules à urates ; — *t*, trachée. — B, cellules du corps adipeux : — *a*, cellule à concrétions uriques ; — *r*, cellule à globules de graisse.

tions. Chez les Acridiens, les cellules à urates sont extraordinairement ramifiées et intimement intriquées avec les cellules adipeuses.

Il est probable que les cellules fabriquent les urates par synthèse et ne les prennent pas tout faits au sang qui les baigne ; leur signification de rein d'accumulation n'est pas douteuse, car chez *Gryllotalpa* dont le rein ouvert renferme une grande quantité de grosses concrétions d'acide urique (tubes de Malpighi blancs), il y a extrêmement peu d'urates dans le corps adipeux ; c'est le contraire chez la Blatte, dont les tubes de Malpighi ne paraissent pas éliminer l'acide urique, qui se concentre entièrement dans le corps adipeux, où il augmente avec l'âge sans aucune élimination possible.

Chez les Papillons (1), il n'en est pas tout à fait de même ; on sait que l'acide urique accumulé dans le corps adipeux de la chenille subit des déplacements lors de la transformation en chrysalide, puis en papillon ; la plus grande partie de l'acide urique passe dans l'intestin, on ne sait trop par quel mécanisme, et est éliminée au moment de l'éclosion, sous forme

(1) Wigglesworth, Uric acid in the Pieridæ : a quantitative study. *Proc. R. Soc. London*, B 97, 1924, p. 149.

d'une pâte semi-liquide colorée en rouge (pluie de sang des anciens). Dans les cas des Papillons blancs (Piérides), une partie notable (jusqu'à 1/4 des 2 mgr. de l'acide urique total de la chenille) passe dans les ailes et s'accumule dans les écailles de celles-ci sous forme de granulations opaques. Chez un Hémiptère aquatique, la Notonecte, un peu avant la mue qui donnera l'adulte, il y a encore émigration des urates, non seulement dans les tubes de Malpighi, mais aussi dans l'épithélium cutané de la face dorsale de l'abdomen, dont les cellules se bourrent de sphérules puriques. Au moment de la mue, les sphérules sont expulsés, et l'épiderme de l'adulte récemment éclos n'en renferme plus (Poisson) (1).

La rénovation excrétrice des Bryozoaires (2) (fig. 9). — Chez les Bryo-

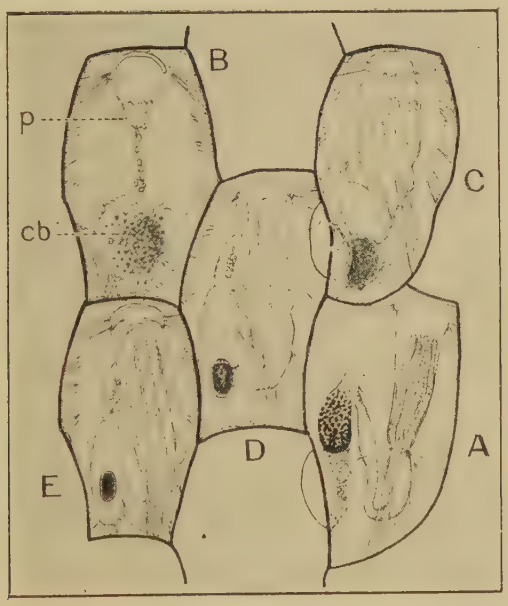


Fig. 9. — Cinq individus d'une colonie de *Membranipora pilosa* (Ectoprocte), montrant l'évolution du corps brun : — A, individu normal, chez lequel le cæcum digestif est rempli de granulations brunes ; — B, le polypide a subi l'histolyse, et forme une masse *cb* de granules bruns entourés de phagocytes ; un polypide de remplacement commence à se former en *p* ; — C, le polypide de remplacement est complètement développé ; le corps brun est accolé à l'intestin ; — D, le corps brun s'enfonce dans le cæcum intestinal ; — E, le corps brun a passé à l'intérieur de l'intestin et va être rejeté au dehors par l'anus (en partie d'après Marcus, *Zool. Jahrb. Syst.*, 52, 1926).

zoaires Ectoproctes, qui ne possèdent pas de rein ouvert, les produits de déchet s'accumulent dans les globules amiboïdes du sang et surtout dans l'épithélium de l'estomac et du cæcum stomacal, où ils apparaissent sous

(1) Poisson, Sur un processus particulier d'élimination des produits uriques chez certains Hémiptères. *Bull. Soc. Zool. Fr.*, 50, 1925, p. 116.

(2) Marcus, Beobachtungen und Versuche an lebenden Meeresbryozoen. *Zool. Jahrb., Abt. für Syst.*, 52, 1926, p. 1.

l'aspect de granules bruns (A). Périodiquement, sans doute parce que l'accumulation a atteint un degré toxique, il se produit une dégénérescence et une histolyse d'une partie de l'animal (ce qu'on appelle le *polypide*); le tube digestif, les tentacules buccaux et des muscles annexes se fusionnent alors en un *corps brun* entouré de phagocytes (B). Mais la paroi du corps (ce qu'on appelle le *cystide*) reste vivante, et elle édifie par bourgeonnement un nouveau tube digestif qui ne tarde pas à devenir fonctionnel; le corps brun, renfermant les produits d'excrétion accumulés, reste parfois à demeure dans la cavité générale, où on en voit jusqu'à 2 et même 3, indices d'autant de dégénérescences et de rénovations (*Bugula*) ; le plus souvent le corps brun est englobé par le cæcum stomacal de nouvelle formation (D), passe à son intérieur (E) et est éliminé par l'orifice anal (*Flustra*). Il est très vraisemblable d'attribuer à cette rénovation du polypide la valeur d'un processus d'excrétion, assurément original.

3° LE REIN A DÉVERSEMENT INTÉRIEUR

Dans ce type d'appareil excréteur, les cellules éliminatrices sont des cellules péritonéales ou conjonctives qui captent des substances de déchet dans les liquides qui les baignent; il y en a deux variétés distinctes tout à fait parallèles aux variétés cellulaires des reins ouverts : les unes accumulent pendant un temps plus ou moins long des produits d'excrétion (synthétiques ?) dans leur cytoplasme, qui se remplit de granules solides; puis elles rejettent ceux-ci dans le liquide cavitaire où nous verrons leur sort ultérieur; nous prendrons le type de ce rein dans les *chloragogues* péritonéaux des Oligochètes et des Étoiles de mer.

Les autres cellules montrent bien quelques granulations dans leur cytoplasme, mais elles renferment surtout de grandes vacuoles à contenu liquide, qui se colorent électivement dans les injections physiologiques; elles captent assurément des substances dissoutes dans le plasma qui les baigne, sans doute les transforment, et finalement rejettent les produits fabriqués, à l'état soluble, dans le liquide cavitaire : ainsi la cellule hépatique des Mammifères prend au sang des acides aminés et de l'ammoniaque et lui rend de l'urée, moins toxique. Comme exemples de ces athrocytes de *transformation* ou de *passage*, nous citerons les organes intrabranchiaux des Crustacés Décapodes, les cellules péricardiales des Insectes, les athrocytes conjonctifs des Gastropodes Pulmonés, le revêtement endothélial du cœur de certains Poissons.

CHLORAGOGUES PÉRITONÉAUX

Oligochètes. — Les cellules chloragogues des Lombrics sont de grandes cellules péritonéales allongées, fixées par un mince pédicule sur une partie de l'intestin, le vaisseau dorsal et ses branches latérales (fig. 10); le corps

cellulaire (fig. 11, A) est rempli de gros granules réfringents, jaunes, bruns ou verdâtres (d'où leur nom, de χλωρός, vert, et ἀγωγός, conduisant), probable-

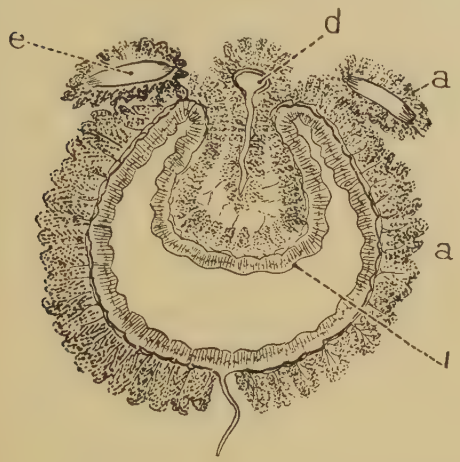


Fig. 10. — Coupe transverse de l'intestin d'un Ver de terre (*Lumbricus terrestris*) : — *a*, cellules chloragogues ; — *d*, vaisseau dorsal ; — *e*, coupe oblique d'une branche latérale ; — *i*, repli constituant le typhlosolis.

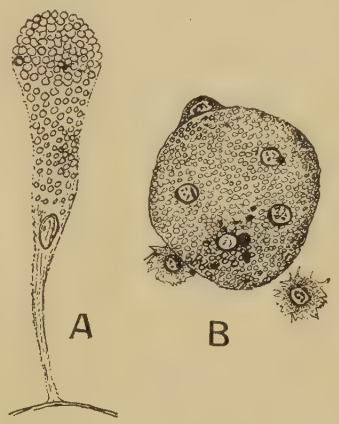


Fig. 11. — A, cellule chloragogue mûre, prête à détacher sa tête. — B, amas de grains chloragogues, inclus dans des phagocytes du liquide cœlomique.

ment constitués par un composé guanique, qui s'accumulent surtout dans l'extrémité pendant dans le cœlome ; ces granules se colorent facilement dans les injections physiologiques par l'indigosulfonate et la fuchsine acide, et ont vraisemblablement une faible réaction acide.

Périodiquement, tous les 3 mois environ, les cellules chloragogues rejettent une partie de leur contenu, comme le ferait une cellule glandulaire quelconque ; l'extrémité bourrée de granules se sépare sous la forme d'une boule et tombe dans le cœlome où elle est immédiatement capturée par un ou plusieurs phagocytes. Ceux-ci, remplis de grains jaunes, se fusionnent souvent pour former des plasmodes plus ou moins volumineux (fig. 11, B) qui finissent par s'accumuler dans certains endroits d'élection. Les granules chloragogues, une fois à l'intérieur des phagocytes, y subissent une sorte de digestion, deviennent plus petits, plus irréguliers et plus foncés de teinte ; ils abandonnent évidemment une partie soluble. Quant au détritus insoluble, on le retrouve en majeure partie dans des nodules phagocytaires ellipsoïdaux, mesurant jusqu'à 5 millimètres, qui s'accumulent en grand nombre dans les derniers segments du corps (fig. 12), où ils ont été poussés par les contractions du Ver, et aussi

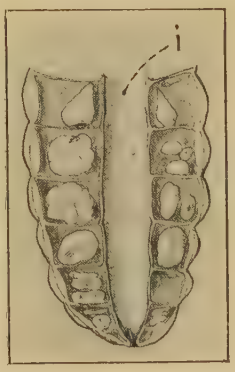


Fig. 12. — Coupe horizontale de l'extrémité postérieure d'un Lombric, montrant les nodules phagocytaires qui remplissent les derniers segments : — *i*, intestin.

dans les segments génitaux; il passe aussi dans les vésicules séminales où il forme de larges taches brunes très visibles, dans la peau et les bulbes sétigères, dans les interstices de certains muscles, etc.; une partie, enfin, se porte sur le tube moyen des néphridies et les grains colorés émigrent dans le cytoplasme des cellules néphridiennes. Il est possible que de temps à autre des nodules soient évacués par les pores dorsaux, qui font communiquer le cœlome du Lombric avec l'extérieur, mais il n'y a évidemment qu'une élimination très incomplète, et la plus grande partie du résidu insoluble des chloragogues reste fixée à demeure dans le conjonctif et les nodules phagocytaires.

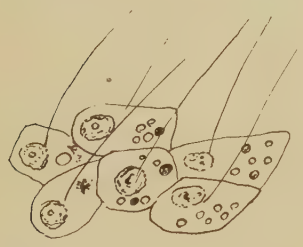


Fig. 13. — Épithélium péritonéal, *Asterias rubens*, après une injection cœlomique de carminate d'ammoniaque ; dans chaque cellule, un ou plusieurs grains sont colorés par le carminate. Sur le vivant.

Étoiles de mer. — Chez les Étoiles de mer, les athrocytes couvrent une surface singulièrement étendue, car ils comprennent tout l'épithélium péritonéal vibratile, aussi bien celui du vaste cœlome que celui de l'appareil ambulacraire (qui a du reste la même origine entérocœlienne), et aussi les innombrables amibocytes errant dans les cavités internes; toutes ces cellules (fig. 13) renferment quelques petits grains incolores ou jaunâtres pour l'épithélium péritonéal, jaunes, bruns, violacés ou noirâtres pour les amibocytes, qu'il est permis de regarder comme le produit d'excrétion normal; après injection physiologique de carminate d'ammoniaque ou de tournesol, on trouve des grains rouges (réaction acide) dans toutes les cellules qui viennent d'être énumérées, mélangés aux grains

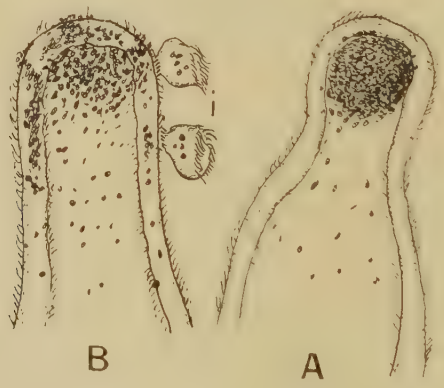


Fig. 14. — Branchies cutanées d'*Asterias glacialis*, quelques jours après une injection cœlomique de bleu de méthyle : — A, les athrophagocytes remplis de bleu sont accumulés en bouchon à l'extrémité supérieure. — B, les athrophagocytes sont en voie d'émigration à travers la paroi; deux Infusoires commensaux (*i*), vivant à la surface externe des branchies (*Hemispeira asteriasi*), renferment des boules bleues qu'ils ont ingérées au passage, preuve certaine de l'élimination des athrophagocytes. Sur le vivant.

normaux. La fonction athrocytaire a son maximum d'intensité dans un organe resté longtemps énigmatique, la *glande ovoïde*, sorte d'organe lymphoïde revêtu d'un épithélium péritonéal vibratile extrêmement plissé et renfermant à son intérieur des cellules amiboïdes flottant dans un liquide lacunaire riche en protides.

La phagocytose a chez les Astéries une très grande importance comme procédé d'élimination des produits d'excrétion; le fait a été mis en lumière par Durham (1891) qui a montré que les phagocytes émigraient en masse à travers la paroi mince des branchies cutanées, en forme de doigt de gant, qui couvrent la surface dorsale et latérale du corps, et parvenaient ainsi au dehors, réalisant une élimination parfaite. Pour rendre évident le phénomène, il suffit d'injecter dans le cœlome une poudre colorée insoluble, encre de Chine ou carmin; les grains sont très vite capturés par les amibocytes, qui s'agglomèrent volontiers en masses plus ou moins volumineuses, souvent visibles à l'œil nu. Entraînées avec le liquide cœlomique par les cils vibratiles péritonéaux, ces masses colorées ne tardent pas à entrer dans les tubules branchiaux et s'accumulent surtout à l'extrémité, en formant une sorte de bouchon (fig. 14); les phagocytes isolés ou les masses volumineuses, obéissant peut-être à un chimiotactisme positif pour l'oxygène, passent à travers la paroi mince des tubules et parviennent à la surface externe. On retrouve facilement des phagocytes remplis de grains colorés soit sur le corps de l'Etoile, soit dans l'eau de l'aquarium; de jour en jour, la quantité de substance injectée dans le cœlome diminue visiblement, et au bout de 15 jours, une Astérie qui a reçu une forte dose d'encre n'en renferme presque plus. Ce curieux phénomène se produit d'ailleurs en tout temps : si l'on retire d'un aquarium une Astérie bien vivante, sans la moindre blessure, et qu'on recueille dans un verre de montre l'eau de mer qui ruisselle le long des bras, on trouvera toujours dans cette eau quelques amibocytes, généralement remplis de granulations jaunes ou d'inclusions variées, qui ont évidemment traversé les branchies.

Ce sont certainement les Astéries qui offrent le plus bel exemple de phagocytose éliminatrice des produits d'excrétion; le phénomène est très répandu chez les Vers, les Mollusques et les Échinodermes, mais il est rare qu'il ait une pareille intensité et surtout une telle efficacité; en effet, par ce processus les Astéries sont totalement débarrassées des excreta solides, tandis que chez les autres animaux ce n'est qu'une minime partie des phagocytes qui s'échappent ainsi au dehors à travers les points de moindre résistance, branchies et intestin; le reste des phagocytes s'accumule à demeure dans le tissu conjonctif, l'encombrant d'une quantité de granules insolubles qui augmente avec l'âge, si bien que chez un vieil Oursin ou une vieille Holothurie, le tissu conjonctif est littéralement bourré des produits de déchet fabriqués durant la vie de l'animal.

ATHROCYTES DE TRANSFORMATION

Organes intrabranchiaux des Crustacés Décapodes. — A l'intérieur des branchies et parfois des vaisseaux branchio-péricardiques (fig. 15), on trouve des amas de grandes cellules plus ou moins ovoïdes (fig. 16), renfermant de 1 à 4 noyaux (Écrevisse) et un certain nombre de grosses boules jaunes à contenu granuleux; le reste de la cellule est rempli de petites bulles incolores paraissant pleines de liquide. Par l'alcool, on peut extraire de ces organes un produit jaunâtre, très acide, soluble dans l'eau, qui représente sans doute la substance qu'ils fabriquent.

Après injection physiologique de carminate d'ammoniaque, de tour-

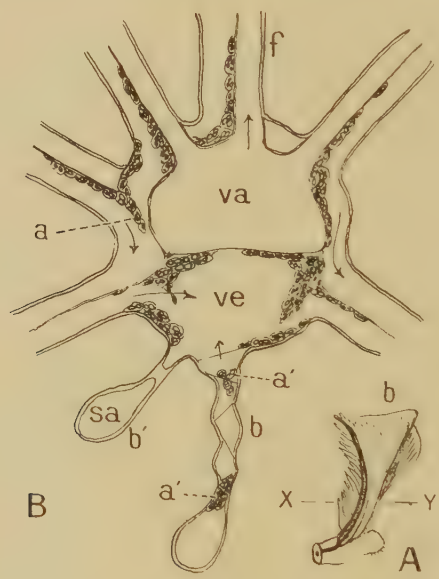


Fig. 15 — A, branchie d'Écrevisse, 3 jours après injection physiologique de carminate d'ammoniaque : les cordons d'athrocytes se dessinent en rouge, le long de l'axe branchial et des bords de la lame en V; — *b*, feuillet renfermant deux petits cordons athrocytaires. — B, coupe transverse de la branchie A, au niveau XY; les flèches indiquent la direction du courant sanguin : — *a*, athrocytes des cavités sanguines efférentes; — *a'*, les deux cordons athrocytaires du feuillet *b* de la lame en V; — *b* et *b'*, les deux feuillets de la lame en V; — *f*, filament branchial partagé en deux par un septum; — *sa*, canal afférent (sang veineux) de la lame en V; — *va*, vaisseau afférent de l'axe branchial (sang veineux); — *ve*, vaisseau efférent (sang artériel).

nesol, de vert de méthyle, etc., ces organes intrabranchiaux sont électivement colorés et deviennent tout à fait évidents, la couleur étant exactement fixée sur les boules jaunes. Ce ne sont cependant pas des reins d'accumulation, car il n'y a aucune différence d'aspect entre les cellules des jeunes ou des vieux individus; en effet, elles rejettent dans le sang le produit qu'elles fabriquent, comme le prouve l'expérience suivante : une Écre-

visse reçoit une injection de vert de méthyle, qui se fixe électivement sur les athrocytes branchiaux, comme on peut le voir, sans léser l'animal, en soulevant la carapace; au bout de 38 jours, j'ai constaté que le vert avait presque totalement disparu des branchies.

Or, il est très remarquable que la partie des reins antennaires qu'on appelle le saccule est formée de cellules qui ont exactement le même con-

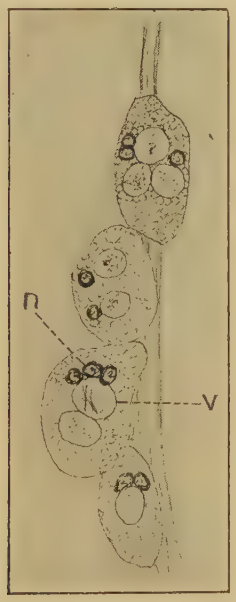


Fig. 16. — Septum d'un filament branchial d'Écrevisse, sur lequel sont fixés des athrocytes à carminate : — *n*, noyaux multiples ; — *v*, vacuole excrétrice.

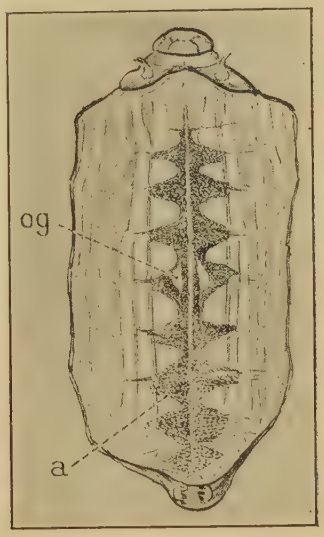


Fig. 17. — Dissection d'une chenille de *Cossus cossus* (Lépidoptère), quelques jours après une injection physiologique de carminate d'ammoniaque : — *a*, cellules péricardiales nettement colorées en rouge, fixées sur les muscles triangulaires du cœur ; — *og*, organes génitaux.

tenu que les athrocytes branchiaux. Il est donc très probable que la substance excrémentitielle fabriquée par ces derniers et rejetée dans le sang, est reprise par le saccule et ensuite expulsée au dehors; dans l'observation rapportée plus haut, le vert de méthyle est effectivement éliminé par le saccule.

Cellules péricardiales des Insectes (1). — Les cellules péricardiales sont le plus souvent disposées régulièrement sur les fibres des muscles alaires du cœur, de sorte que leur ensemble dessine la forme triangulaire de ceux-ci (fig. 17). Ce sont de grandes cellules, à un ou plusieurs noyaux, renfermant des vacuoles, dont les plus grosses, occupant une position

(1) Hollande, La cellule péricardiale des Insectes. *Arch. d'Anat. microsc.*, 18, 1922, p. 85.

centrale, ont un contenu habituellement coloré en jaune, en brun, en vert ou en rouge; la réaction du liquide vacuolaire est nettement acide (virage du tournesol). Ces cellules absorbent électivement le carminate d'ammoniaque, le tournesol et l'hémoglobine des injections physiologiques.

On peut penser qu'à l'état normal elles absorbent des produits complexes, qu'elles transforment en milieu acide par des diastases réductrices; elles rejettent ensuite dans le sang les molécules clivées; en effet, leur aspect est toujours le même, quel que soit l'âge de l'Insecte; ce sont donc des organes de transformation, et il est bien possible que la substance qu'elles rejettent est éliminée par les tubes de Malpighi. Cependant quand on a pratiqué une injection de carminate d'ammoniaque, on ne constate pas, même après un long temps, de décoloration sensible des cellules; cela tient à ce que le carminate a été décomposé par la substance acide des vacuoles, et a donné du carmin pur, insoluble, qui ne peut plus être expulsé dans le sang; on a ainsi transformé artificiellement les cellules en un rein d'accumulation.

*
* *

FORMES DE PASSAGE ENTRE LES DIVERS TYPES DE REINS NON OUVERTS

Dans l'exposé qui précède, j'ai choisi des exemples très nets de reins d'accumulation et de reins de transformation; mais la séparation des types n'est pas toujours si tranchée : telle cellule qui, à l'état jeune, se comporte comme un athrocyte transformateur, peut néanmoins produire à son intérieur des corps insolubles qui s'y accumulent pendant un temps très long jusqu'à ce qu'elle en soit comme saturée; il se peut alors qu'elle meure et qu'elle soit attaquée par des phagocytes qui transportent dans le conjonctif les résidus insolubles; une cellule jeune prend alors sa place. L'athrocyte a donc passé successivement par trois états.

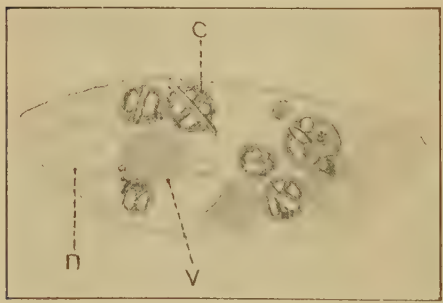


Fig. 18. — Athrocyte conjonctif d'une Paludine d'âge moyen (*Vivipara fasciata*) (Gastropode Prosobranche), 1 jour après injection physiologique de carminate d'ammoniaque : — *c*, vacuole ancienne remplie de matières solides et de cristaux ; — *n*, noyau ; — *v*, vacuole excrétrice fonctionnelle ayant capté le carminate.

Le meilleur exemple que je connaisse est celui des athrocytes conjonctifs de la Paludine (*Vivipara fasciata*) (fig. 18); chez les jeunes individus, ces cellules renferment un grand nombre de vacuoles à réaction acide, dans lesquelles se localise le carminate des injections physiologiques; quelques-unes de ces vacuoles

paraissent avoir un contenu plus ou moins solide, coloré généralement en jaune, brun ou verdâtre, partiellement cristallisé en aiguilles ou en tables trapézoïdes (acide hippurique?) ; quand la vacuole est ainsi remplie du produit concrété, elle est inactive et ne peut plus absorber le carminate. A mesure que l'animal avance en âge, le nombre de ces vacuoles solidifiées augmente graduellement, de sorte que le cytoplasme, de plus en plus encombré, ne contient plus qu'un petit nombre de vacuoles actives. La cellule excrétrice dégénère alors; elle se fragmente, et les phagocytes la font disparaître, en disséminant ses concrétions plus ou moins digérées dans tout le corps de l'animal. Chez les vieilles Paludines (ce Mollusque peut vivre de 8 à 10 années), les athrocytes conjonctifs sont presque tous bourrés de vacuoles à cristaux et de grains mélaniques, et un grand nombre d'entre eux sont visiblement inactifs et dégénérés; en même temps, les tissus renferment énormément de phagocytes à inclusions foncées qui ne peuvent provenir que des cellules en question. La diapédèse des phagocytes à travers les minces parois branchiales existe aussi chez la Paludine, mais elle est manifestement insuffisante, puisqu'on retrouve dans les tissus une si grande quantité de phagocytes à inclusions.

*
* *

PROPRIÉTÉS SUPPLÉMENTAIRES DES ATHROCYTES

Fonction de réserve. — La propriété régulatrice des cellules excré-

Fig. 19. — Lame péritonéale fenêtrée d'*Helix aspersa* (Pulmoné terrestre), 15 jours après injection physiologique de bleu de méthylène. La lame est couverte d'athrocytes dont les vacuoles sont diversement colorées par le bleu. Sur le vivant.

trices les dispose naturellement à agir comme éléments de réserve pour certains corps utiles, produits sans doute en excès à divers moments de la

vie. Aussi est-il fréquent de constater dans un même élément cellulaire la double fonction de réserve et d'excrétion.

C'est tout à fait évident chez les Gastropodes Pulmonés terrestres : le tissu conjonctif est surtout constitué par de grandes cellules vésiculeuses ou cellules de Leydig (fig. 19) qu'on trouve à la surface des mésentères, dans les interstices des lobes du foie et des muscles, etc. Ce sont des athrocytes typiques, qui éliminent activement le carminate; mais de plus, c'est à leur intérieur que s'accumule la presque totalité du glycogène mis en réserve pendant les périodes de nutrition surabondante. Les Pulmonés aquatiques présentent une division du travail : de grandes cellules vésiculeuses accumulent le glycogène, tandis que d'autres sont uniquement athrocytaires (fig. 20).

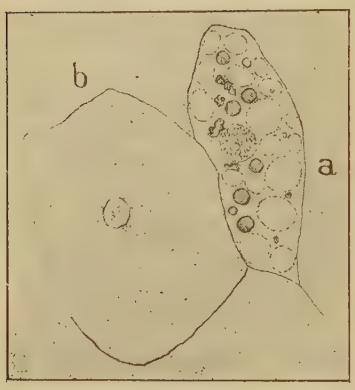


Fig. 20. — Tissu conjonctif de *Limnea auricularia* (Pulmoné aquatique), après injection physiologique de carminate d'ammoniaque: — *a*, athrocyte à carminate; — *b*, cellule de réserve à glycogène.

Il y a fréquemment du glycogène dans les cellules chloragogues des Oligochètes, et il peut être remplacé par de la graisse (*Branchiobdella*, *Haplotaxis*). Enfin chez nombre d'Insectes et de Diplopodes, les cellules du corps adipeux renferment en même temps graisse et urates, tandis que la Blatte présente la division en cellules uniquement adipeuses et cellules à urates (fig. 8).

Fonction phagocytaire. — Certains athrocytes sont capables, non seulement de capter les matières colorantes solubles, mais aussi de fines particules solides, telles que celles de l'encre

Fig. 21. — A, bride musculaire dans l'oreillette de *Gobius niger* (Poisson acanthoptérygien), recouverte d'athrophagocytes; les granules qui les remplissent captent le carminate d'ammoniaque. — B, athrophagocyte de l'oreillette, *Hippocampus hippocampus* (Poisson acanthoptérygien), 11 jours après injection cœlomique d'encre de Chine; les fins grains de l'encre sont groupés autour des granules de la cellule : — *n*, noyau. Sur le vivant.

de Chine, amenées à leur contact par le sang ou le liquide cavitaire : en raison de cette double propriété, on peut les appeler *athrophagocytes* (1).

(1) Mot destiné à remplacer celui de *néphrophagocytes*, précédemment employé par Bruntz, moi-même et d'autres auteurs.

Chez les Poissons osseux acanthoptérygiens, l'oreillette et les travées musculaires qui traversent en tous sens sa cavité, sont tapissées, non du classique endothélium, mais de cellules saillantes renfermant à l'état normal de nombreux granules incolores (fig. 21) : après injection de carminate ou de tournesol, elles se colorent en rouge (réaction acide); après injection d'encre, elles se colorent en noir; enfin, après une injection double, elles montrent à la fois leurs granules colorés en rose et des grains d'encre. Le ventricule a aussi un revêtement d'athrophagocytes, mais moins actif que celui de l'oreillette; enfin, dans le rein il y a de nombreux athrophagocytes dont la distribution topographique varie suivant les espèces.

Les athrophagocytes sont très répandus chez les Vertébrés (1); on en connaît chez les Mammifères, où ils sont représentés par de nombreuses cellules éparses dans le conjonctif de la plupart des organes (cellules rhagiocrines de Renaut), puis par des cellules endothéliales des capillaires sanguins du foie (cellules de Kupffer), de la rate, de la moelle osseuse, des sinus des ganglions lymphatiques; chez les Oiseaux et les Batraciens, l'endothélium des capillaires veineux du foie est constamment constitué par des athrophagocytes, de même que celui de capillaires branchiaux chez les Sélaciens et les Cyclostomes.

Les chloragogues qui revêtent l'intestin du Phascolosome (Sipunculien) présentent aussi la double propriété (2): une injection cœlomique soit d'encre de Chine, soit de carminate, les colore avec la même intensité en noir ou en rouge. Enfin des cellules conjonctives ou juxta-cardiaques des Crustacés (notamment Phyllopodes, *Nebalia*, Isopodes, etc.) ont encore cette double faculté d'absorption.

Certaines néphridies à pavillon ouvert dans le cœlome (Phascolosome, Arénicole, Lombric) montrent dans une région déterminée de leur tube une absorption très nette des fines particules de l'encre; celle-ci a passé par le pavillon vibratile et a été captée par la surface libre des cellules néphridiennes.

(1) Bruntz, Le rôle glandulaire des endothéliums des canaux lymphatiques et des capillaires sanguins rénaux chez les larves des Batraciens Anoures. *Arch. Zool. exp.*, 4e série, 7, 1907, Notes et Revue, p. CXI; Cuénot et Mercier, Etudes sur le cancer des Souris : Sur l'histophysiologie de certaines cellules du stroma conjonctif de la tumeur B. *C. R. Acad. Sc.*, 147, 1908, p. 1340; Hoskins (E. R. et M. M.), The reactions of Selachii to injections of various non-toxic solutions and suspensions (including vital dyes), and to excretory toxins. *Journ. exp. Zool.*, 27, 1918, p. 101; Remy (P.), Sur l'excrétion et la phagocytose chez la larve Ammocète de la Lamproie Petromyzon planeri Bloch. *C. R. Soc. Biol.*, 86, 1922, p. 595; Spillmann (L.) et Bruntz, Les néphrophagocytes des Mammifères. *C. R. Assoc. des Anat.*, 11e réun., Nancy, 1909, p. 14.

(2) Cuénot, Excrétion et phagocytose chez les Sipunculiens. *C. R. Soc. Biol.*, 74, 1913, p. 159.

PHYSIOLOGIE DES REINS

Par F. RATHERY

Professeur de Pathologie expérimentale et comparée à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôtel-Dieu

STRUCTURE DES REINS
MODIFICATIONS HISTO-PHYSIOLOGIQUES

ANATOMIE MACROSCOPIQUE

Les reins, au nombre de deux, sont des organes glandulaires situés dans la région postérieure de l'abdomen.

Le rein droit est ordinairement situé un peu plus bas que le gauche.

Le poids moyen du rein est de 140 grammes chez l'homme, 125 grammes chez la femme ; il est du reste à peu près proportionnel au poids du corps (Ambard),

Si on pratique une section longitudinale du rein passant exactement par le hile, on constate qu'il est constitué par deux substances d'aspect bien différent : l'une centrale, médullaire; l'autre périphérique, corticale.

Substance médullaire. — La substance médullaire comprend :

a) Les *pyramides de Malpighi* se terminant par la *papille* faisant saillie dans le bassinet. Ces pyramides sont constituées surtout par les tubes collecteurs ou de Bellini ; elles sont formées d'une région centrale ou papillaire pâle et d'une région périphérique plus foncée, rouge, présentant à l'œil nu une série de rayons alternativement pâles (tubes de Bellini) et foncés (vaisseaux droits);

b) Les *colonnes de Bertin*, entre les pyramides.

Substance corticale. — Elle présente à étudier :

a) Les *irradiations des tubes de Bellini* formant les pyramides de Ferrein ;

b) Le *labyrinthe*, formé par les corpuscules de Malpighi et les tubes contournés. On peut voir, sur une coupe du rein examinée à jour frisant, les corpuscules sous forme de petits grains de sable fin et brillant.

Cette substance corticale est de consistance moins ferme, plus jaune

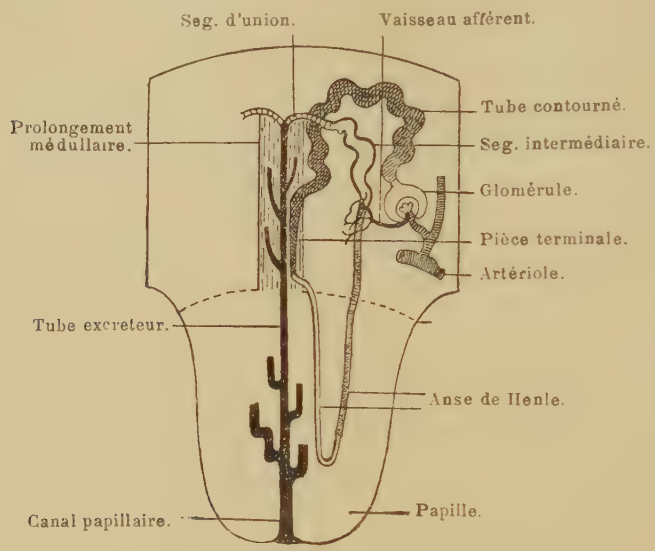


Fig. 1. — Schéma du tube urinaire (d'après Disse).

rougeâtre que les pyramides ; il existe une région légèrement distante de la périphérie à l'union à peu près des deux tiers internes et du tiers externe, où semblent se localiser de préférence, dans certains cas, les modifications pathologiques.

Capsule. — La capsule enveloppe le rein et vient adhérer à la paroi du bassinet au niveau du hile. Normalement, le rein se laisse décortiquer facilement.

ANATOMIE MICROSCOPIQUE

NÉPHRIDIE DANS LA SÉRIE ANIMALE

Les cellules spécialisées dans le travail qui consiste à extraire de l'organisme et à éliminer au dehors des substances dites extractives de l'urine : urée, acide urique, créatinine, sels minéraux en excès, etc., sont les *néphrocytes ;* les néphrocytes agencés en formations tubuleuses sont les *néphridies* ou tubes urinaires. Les néphridies sont, chez les animaux inférieurs dont le corps est métamérisé, isolées les unes des autres et disposées chacune dans un segment du corps. Chez les vertébrés supérieurs elles forment des organes

compacts; ce sont les néphros ou reins. Bouin en a donné une étude d'ensemble (1).

I. ***La néphridie chez les invertébrés.*** — Les néphridies figurent des organes très simples (protonéphridies, métanéphridies) dont le type est fourni par la métanéphridie du Polygordius (ver marin). Chaque métamère comprend deux néphridies, chacune de celles-ci prend naissance dans le cœlome par une ouverture en forme d'entonnoir (néphrostome) recouverte d'un épithélium cilié qui se continue avec le cœlolhele : les cils ont un mouvement dévié de dedans en dehors. Le néphrostome a la forme d'un canal coudé à angle droit et débouche à l'extérieur par un orifice ou néphropore. Ce tube est revêtu de cellules ou néphrocytes.

Cette structure se complique chez les mollusques, crustacés, mais présente

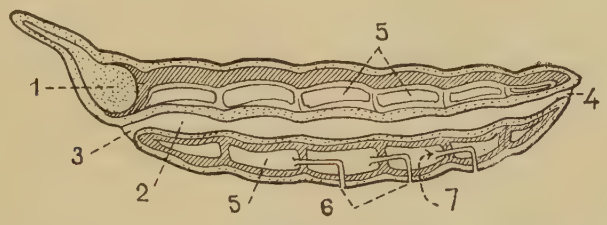


Fig. 2. — Coupe longitudinale schématique de Polygordius, d'après Jeffery Parker (simplifiée).

1, cerveau ; — 2, intestin ; — 3, bouche ; — 4, anus ; —5, cœlome ; — 6, néphridies ; — 7, entonnoir cilié.

toujours la même disposition fondamentale ; la néphridie établit une communication entre le milieu intérieur et le milieu extérieur ; le liquide cœlomien ne possède probablement pas la même composition chimique que le plasma intestinal dont il provient.

Quant aux néphrocytes de la paroi des tubes, ils présentent des sphérules liquides, des grains solides, des concrétions d'acide urique et de guanine (escargot), véritables sphérules urinaires (Schoppe) qui se dissolvent dans le liquide venant du cœlome qui traverse le tube ; souvent du reste la substance excrétée n'est pas à l'état figuré mais sous forme dissoute. Kowalewsky, Cuenot injectant des matières colorées et pulvérulentes dans la cavité générale montrent que ces grains sont absorbés par les néphrocytes, puis rejetés dans la lumière du canal et entraînés par le courant liquide.

II. ***La néphridie chez les vertébrés.*** — La néphridie perd peu à peu ses rapports avec le cœlome et acquiert des connexions de plus en plus étroites avec les capillaires sanguins (glomérule de Malpighi).

Ces transformations s'opèrent dans trois organes rénaux qui apparaissent

(1) *Arch. mal.*, reins et organes génito-urinaire, 15 janvier 1923.

successivement dans la phylogenèse : *pronéphros, mésonéphros, métanéphros.*

1° Pronéphros. — La néphridie s'ouvre dans le cœlome par un entonnoir cilié, se pelotonne, puis débouche à l'extérieur dans un canal excréteur longeant la paroi du corps : le canal de Wolff. Cette néphridie présente des connexions plus ou moins intimes avec le glomérule vasculaire ; on voit apparaître ce dernier sous forme de bouquet vasculaire faisant hernie dans la cavité cœlomienne : le glomérule artériel serait chargé d'extraire du sang pour le faire pénétrer dans le cœlome, les matériaux aqueux (mais ceci n'est qu'une hypothèse). Le canalicule urinaire lui-même est entouré de capillaires sanguins venant exclusivement de la veine porte rénale.

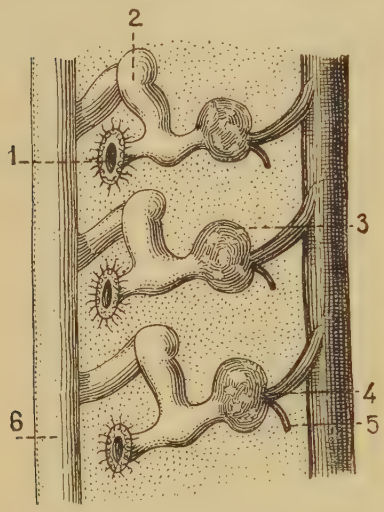


Fig. 3. — Glomérules en connexion avec la néphridie (in art. Bouin).

1, néphrostome ; — 2, néphridie ; — 3, glomérule ; — 4, artériole afférente ; — 5, artériole efférente ; — 6, canal de Wolff ; — 7, canal néphrostomal.

On voit peu à peu dans la série animale cette connexion entre le glomérule et le tube urinaire devenir plus intime : W. Félix et A. Bühler chez certains cyclostomes et téléostéens, montrent le glomérule quitter sa position intracœlomique, prendre contact avec la néphridie, refoulant la paroi du canal dont les cellules s'aplatissent et le coiffent étroitement ; il se forme une véritable chambre pronéphrotique.

Cette néphridie pronéphrotique subsiste chez certains téléostéens et les sélaciens, elle disparaît et s'atrophie chez la plupart des animaux et fait place à la néphridie mésonéphrotique.

2° Mésonéphros. — Le néphrostome disparaît ou ne persiste chez certains animaux qu'à l'état d'ébauche (batraciens, certains sélaciens), le tube urinifère ne communique plus directement avec le cœlome, le glomérule coiffe le tube urinifère, chaque corpuscule de Malpighi correspond à un tube néphridien le plus souvent ; parfois un grand nombre de glomérules sont condensés en un vaste « *glomus* » entouré d'une capsule unique mais cloisonné en autant de compartiments qu'il y a de néphridies venant y prendre naissance.

Le glomérule est vascularisé par l'artère rénale, les tubes urinaires par le système porte. Au début, la circulation vasculaire du mésonéphros est purement veineuse, il existe un système porte veineux et cette circulation veineuse demeure toujours prépondérante (Hyrtl, Jourdain, Audigé), elle reste telle chez les Lophobranches (Huot, Verne) ; mais en général, à l'époque de la maturité sexuelle survient l'infiltration artérielle de la glande qui est suivie de l'apparition des glomérules de Malpighi (1). La cavité glomérulaire est ici l'homologue du cœlome.

(1) Audigé, *Th. Sc. nat.*, Paris, 1910. *Arch. zool. exp. et gén.*, t. IV, 1910.

Le tube urinaire se complique, il comprend le tube contourné tapissé des néphrocytes munis d'une bordure en brosse, le segment grêle court et rectiligne revêtu d'un épithélium aplati, un 2e tube contourné fait de néphrocytes à bâtonnets différents des premiers par l'absence de bordure en brosse; enfin un canal excréteur (Gaup, Policard : batraciens). Le corpuscule de Malpighi, le segment grêle, le 2e segment à bâtonnets sans brosse sont irrigués par l'artère rénale, le néphrocyte à bordure striée par la veine porte rénale pénétrant dans le rein par son côté externe.

3° Métanéphros. — Le métanéphros à aucun moment n'entre en connexion avec le cœlome; une masse de tissu métanéphrogène envahit peu à peu le mésenchyme rétro-wolfien. Les cellules se groupent en cordons dont une extrémité coiffe le bouquet capillaire issu d'une branche de l'artère rénale (corpuscule de Malpighi) et dont l'autre s'ouvre dans un tube collecteur issu de l'uretère. La région moyenne du tube se coude, s'étire en une anse allongée (anse de Henle). A la suite de celle-ci est le segment à bâtonnets sans brosse. La veine porte disparaît; c'est l'artère efférente du glomérule que se résout en un riche lacis veineux autour des tubes.

Présence de l'anse grêle et *disparition de la veine porte,* constituent les deux caractères différentiels essentiels du métanéphros.

En résumé, « la néphridie est essentiellement un assemblage de cellules rénales ou néphrocytes perforées par une lumière intracytoplasmique ou disposées autour d'une lumière centrale et agencées de façon à constituer un tube plus ou moins pelotonné. Ces tubes présentent avec le milieu intérieur des rapports importants. La circulation péritubulaire est essentiellement lacunaire chez les Inférieurs, capillaire, veineuse ou artérielle chez les êtres où la circulation est complètement canalisée dans les vaisseaux sanguins. Cette circulation met en rapport le pôle basal des néphrocytes avec le sang chargé des matières de déchet... Le fait qui domine l'histoire évolutive de la néphridie est sa connexion primitive avec la cavité cœlomique, puis la substitution progressive à cette cavité, du glomérule malpighien avec sa séreuse périglomérulaire » (Bouin).

Bouin insiste sur ce fait que dans la série animale, la néphridie a toujours la même structure fondamentale : deux segments tubulaires dont l'un muni d'une brosse, séparés par un tube grêle. Cette fixité de structure doit pour lui avoir une haute situation fonctionnelle. Si nous ignorons encore les particularités de fonctionnement de ces trois segments, nous devons admettre de par l'étude embryologique que la néphridie doit remplir des fonctions réellement sécrétrices ; quant au glomérule avec la cavité glomérulaire qui devrait être rattachée à la cavité cœlomique, il n'aurait qu'un rôle d'élimination aqueuse. Ce rôle même, nous verrons que certains auteurs sont assez enclins à le lui enlever.

Si nous partageons pleinement les conclusions de Bouin sur le rôle sécrétoire de la néphridie, nous avouons ne pas trouver les arguments qu'ils donnent concernant le rôle de la cavité glomérulaire et du glomérule en ce qui concerne la sécrétion aqueuse, comme à l'abri de toute critique. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

ÉTUDE CHEZ LES VERTÉBRÉS DES DIVERSES PARTIES CONSTITUANTES DU REIN

Le rein est divisible en *lobes* correspondant à des pyramides de Malpighi ; il n'existe qu'un seul lobe pour les reins des petits mammifères. Chaque lobe est divisible en *lobules* (400 à 500 environ pour le rein humain). Chacun de ces lobules a comme centre la *pyramide de Ferrein.* Celle-ci est constituée par des canaux excréteurs et présente à sa périphérie des tubes contournés.

Entre les lobules, les limites sont discontinues et indiquées par les artères interlobulaires qui cheminent entre les lobules émettant chacune des artérioles transversales qui vont aux glomérules d'au moins trois lobules.

A chaque tube collecteur formant la pyramide de Ferrein, aboutissent un certain nombre de tubes dépendant d'un glomérule (trajet glomérulo-radial de Renaut) comprenant le corpuscule de Malpighi, le segment à bordure strié, l'anse de Henle et le segment intermédiaire.

Chacun de ces systèmes glomérulo-radiaux constitue ce que *Renaut* a dénommé le *lobulin rénal.*

Dans chaque lobule rénal il y a autant de lobulins qu'il y a de tubes excréteurs ; dans chaque lobe rénal il y a autant de lobules qu'il y a de pyramides excrétrices.

Le lobe rénal est individualisé par la pyramide de Malpighi ; le lobule ; rénal, par la pyramide de Ferrein ; le lobulin, par le tube excréteur.

Nous distinguerons :

a) Le système glandulaire proprement dit;

b) Le système vasculo-conjonctif.

A. — SYSTÈME GLANDULAIRE PROPREMENT DIT

La glande rénale est formée d'une série de segments de structure très différente; on a isolé un peu artificiellement ces divers segments les uns des autres, bien qu'on ne puisse, chez les reins des mammifères, dérouler le tube en ses diverses parties constituantes. Cependant, par la méthode de macération proconisée par Schweigger-Seidel on arrive à isoler les tubes sur une plus ou moins grande partie de leur longueur.

Malpighi (1687) (1) décrivait dans le rein, en dehors des vaisseaux et des nerfs des organes spéciaux qu'il dénomma glandes ou glandules et qu'on connaît actuellement sous le nom de corpuscules de Malpighi. Ces corps sont en rapport d'une part avec des conduits rectilignes sillonnant la substance médullaire : tubes de Bellini (1662) ou canaux excréteurs, d'autre part avec les vaisseaux.

(1) *De Renibus Oper. Omnia,* t. II, p. 278-289.

Ruysch (1720) (1) injectant les corpuscules, en détermina la rupture et fit pénétrer la substance colorante dans les tubes de Bellini qu'il considéra comme des vaisseaux.

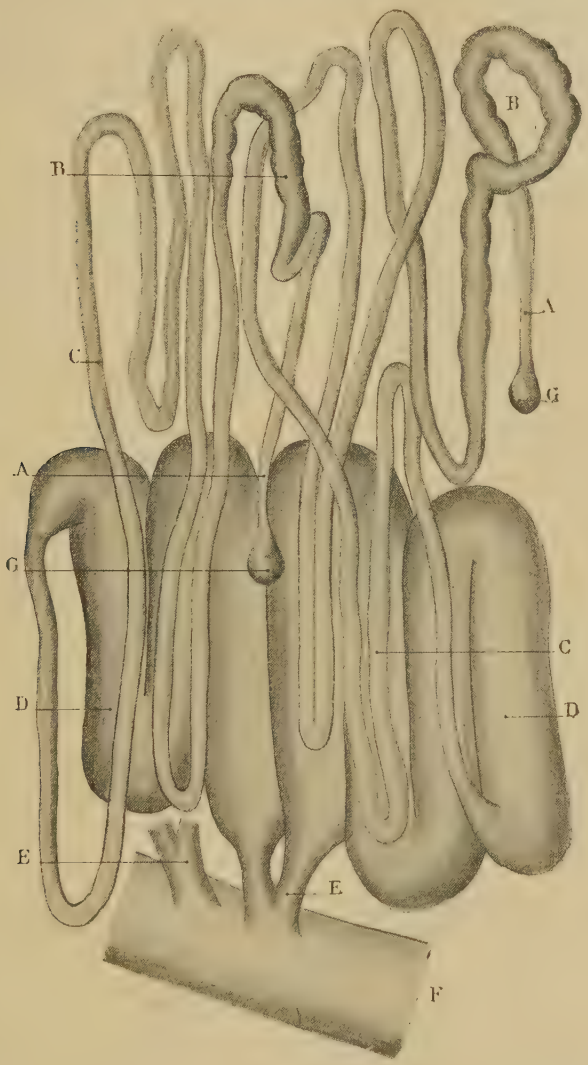


Fig. 4. — Segments successifs du tube urinaire de la couleuvre mâle (d'après Gampert).

A, collet; — B, segment à bordure striée; — C, segment grêle cilié; — D, segment intermédiaire très volumineux chez le mâle; — E, segment excréteur; — F, uretère.

Ferrein, en 1749 (2), décrivait les canalicules contournés de l'écorce. Huschke, Johannes Muller et Bowmann (1842) (3) montrèrent que les idées de

(1) *Thesaurus anatomicus primus*, p. 21.
(2) *Mém. Acad. Sc.*, Paris, 1749, p. 185.
(3) *Philosoph. Transactions*, t. I.

Malpighi répondaient à la réalité des faits en ce qui concerne l'absence de continuité entre le corpuscule et les tubes urinaires ; Bowmann établit que l'extrémité du tube contourné ne fait qu'envelopper le glomérule à la façon d'une capsule.

Henle, en 1862 (1), découvrit l'existence de canalicules en anse et estima qu'il existait deux systèmes indépendants, les tubes droits de Bellini se terminant

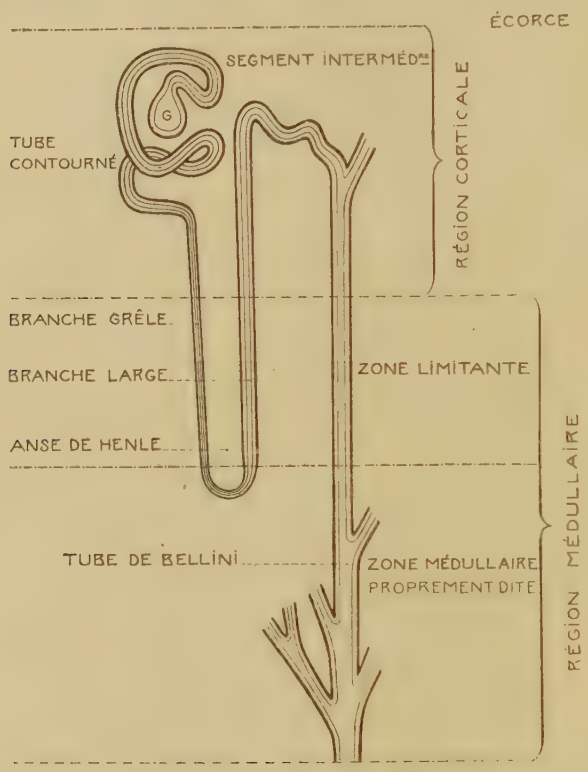


Fig. 5. — Schéma montrant les différentes parties du tube urinifère et leur situation dans l'épaisseur du parenchyme rénal.

dans la substance corticale où ils s'anastomosent en un court réseau et les canalicules contournés naissant au niveau du glomérule et se terminant dans la substance médullaire où ils s'anastomosent en anses.

Cette opinion erronée de Henle fut détruite par les travaux de Roth, Stendener, Herz et surtout Schweigger-Seidel (2) (1865), qui montrèrent l'existence d'un seul système continu.

(1) *Abhandl. d. K., Gesell, d. Wissench. zu Gottingen*, X, 1862.
(2) *Die Niere des Menschen und des Saugethieren in ihrem Bau Halle*, 1865,

DISPOSITION GÉNÉRALE

Les études cytologiques modernes ont montré des différences essentielles dans la constitution de ces segments et certains histologistes ont voulu créer une terminologie nouvelle. Nous croyons qu'il est préférable de conserver la nomenclature ancienne, d'autant plus qu'elle s'adapte assez bien aux découvertes cytologiques récentes; il suffit de faire remarquer que cette division est quelque peu schématique et qu'elle constitue un procédé graphique commode de figurer le tube urinifère.

Le schéma est le suivant :

Le *corpuscule de Malpighi,* appendu à un double rameau artériel, pré-

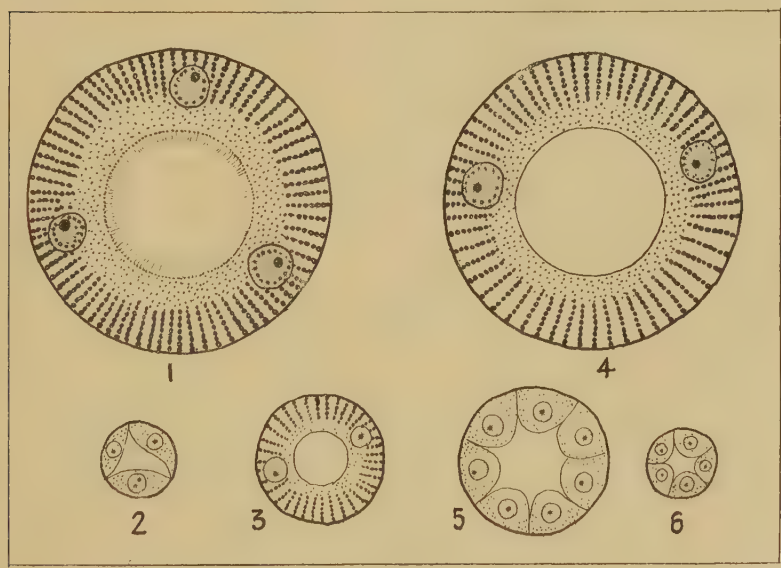


Fig. 6. — Schéma de la structure des différents segments du tube urinifère.

1, tube contourné; — 2, branche grêle de Henle; — 3, branche ascendante de Henle; — 4, segment intermédiaire; — 5, tube droit ou collecteur; — 6, tube droit ou collecteur.

sente, à son pôle opposé, une portion rétrécie ou *col* à laquelle fait suite un segment très important, le *tube contourné.* Celui-ci se continue par l'*anse de Henle,* formée d'une branche ascendante, d'une branche descendante et d'une boucle intermédiaire. Puis vient le *segment intermédiaire* de Schweigger-Seidel, auquel fait suite la série des *tubes collecteurs.*

Nous étudierons successivement :

1° Le corpuscule de Malpighi;

2° Le tube contourné;

3° L'anse de Henle;

4° Le segment intermédiaire;

5° Les tubes collecteurs.

On distingue souvent le tube contourné, l'anse de Henle et le segment intermédiaire sous le nom de système sécréteur, et les tubes collecteurs sous celui de système excréteur.

On a cherché à déterminer le nombre de chacun des systèmes complets. Voici les chiffres qui ont été obtenus :

Homme	2.000.000 Schweigger-Seidel
Chien	300.000 Peter
Porc	500.000 Huschke
Chat	160.000 Miller et Carlton

Ces chiffres sont loin d'avoir une valeur absolue ; Sappey donne comme chiffre chez l'homme 560.000 et Peter chez le chat 1.024. On voit les différences considérables suivant les auteurs.

CORPUSCULE DE MALPIGHI

Le CORPUSCULE DE MALPIGHI est appendu aux artères interlobulaires. Il présente à étudier un pôle vasculaire, un réseau admirable ou glomérule, une capsule et un pôle tubulaire.

Les glomérules sont *artériels* ou ne sont pas (Audigé, Verne).

a) Au niveau du *pôle vasculaire*, on trouve une *artère afférente* formée par un endothélium continu doublé d'une couche hélicine continue de fibres musculaires lisses sur une seule rangée, une artère efférente revêtue par un endothélium continu, et une couche musculaire courte, véritable anneau autour du vaisseau, juste à son point d'émergence de la capsule glomérulaire. Au delà, l'artériole reprend la constitution histologique capillaire.

b) Le *réseau admirable ou glomérule*, compris entre ces deux vaisseaux artériels, se présente sous la forme d'anses dessinant des arcades superposées plus ou moins sinueuses (Renaut). Tous les capillaires d'un même glomérule communiquent entre eux. Ils ont une structure embryonnaire (Renaut et Hortolès) et il n'y a aucun dessin endothélial sur leur paroi ; ils sont exclusivement formés par une lame de protoplasma granuleux dans laquelle sont semés des noyaux. Dans les intervalles des capillaires, on trouve un certain nombre de cellules du tissu conjonctif issu des artérioles afférente et efférente. Ces cellules se présentent sous la forme de noyaux plats très minces, logés dans les coudes des anses ; *ils ne répondent nullement à un endothélium continu.* La surface du glomérule ne montre donc aucun dessin endothélial.

c) La *capsule de Bowmann* limite les corpuscules de Malpighi; elle est perforée à l'un de ses pôles par les vaisseaux, ouverte au pôle opposé (col du corpuscule) pour se continuer avec le tube contourné. Elle est formée par :

Une *membrane vitrée* sans structure, qui constituera plus loin la membrane propre du tube contourné. Elle fait corps avec le parenchyme rénal dont elle est séparée par une rangée de cellules conjonctives (Renaut). C'est

de cette formation conjonctive péricapsulaire que proviennent, dans les inflammations chroniques du rein, les lamelles multiples dont paraît alors formée la capsule.

Un *épithélium endothéliforme*, qui ne se réfléchit pas sur la surface du glomérule et qui résulte de la transformation de l'épithélium du col du corpuscule.

La cavité de la capsule se dessine normalement sous la forme semilunaire et paraît vide.

d) Le *pôle tubulaire* ou *col* du corpuscule de Malpighi présente à différencier :

Une *portion rétrécie* ou col proprement dit, et une portion droite qui, après un court trajet, se continue à plein canal avec le tube contourné. Dans cette portion droite, la lumière est circulaire, bordée par un rang de cellules prismatiques montrant dans leur zone infra-nucléaire la striation de Heidenhain.

L'abouchement du segment contourné dans la capsule de Bowmann est loin de se faire toujours par une portion rétrécie ; souvent, chez les mammifères et particulièrement chez l'homme, cet abouchement est constitué par un évasement progressif du tube, et on voit ainsi les bordures en brosse se continuer insensiblement avec l'endothélium de la capsule.

Fig. 7. — Corpuscule de Malpighi : abouchement du segment contourné dans la capsule (d'après Kolliker).

C, segment contourné ; — G, peloton vasculaire ; — K, capsule ; — *e*, épithélium de la capsule ; — *é*, épithélium de transition avec le segment contourné ; — *m*, membrane propre de la capsule ; — *gf*, anses vasculaires ; — Sy, noyau du syncytium.

Il semble exister des glomérules volumineux et de petits glomérules. Les premiers existent au niveau des voûtes vasculaires accolées aux veinules. Chez l'homme cette différence entre le glomérule périphérique et le glomérule central est décrite seulement pendant la croissance, entre la naissance et 23 ans, âge auquel les diamètres des glomérules centraux et périphériques sont identiques. Hertsog a insisté sur les gros glomérules de l'époque embryonnaire.

J. M. Haymann et Isaac Starr (1) en utilisant l'injection de vert B de Janus ont recherché le nombre de glomérules ouverts à la circulation dans un temps donné. La moyenne était de 42 à 56 p. 100; en provoquant de la vaso-dilatation rénale (caféine) ou de la vaso-constriction (adrénaline) ils augmentent ou diminuent le nombre des glomérules ouverts à la sécrétion.

(1) *J. of exp. méd.*, nov. 1925.

Tous les glomérules ne fonctionnent donc pas toujours en même temps (Richards et Smidt, Khanolkas). Nous verrons qu'en ce qui concerne les tubes urinifères, il existe de semblables alternances fonctionnelles.

Variations fonctionnelles. — Retterer admet l'existence de modifications structurales portant sur le glomérule; Lamy, Mayer et Rathery (1), n'ont, par contre, jamais pu mettre en évidence une différence histologique quelconque entre les glomérules du rein normal et ceux du rein en état d'hypersécrétion.

TUBE CONTOURNÉ

Le tube contourné du rein est par excellence l'élément noble de l'organe. C'est sur cette portion que se sont portés les principaux efforts des cytologistes ; sa description mérite donc d'être faite minutieusement.

Étant la partie la plus délicate de l'épithélium rénal, le tube contourné en est également la plus difficile à fixer; il s'altère très rapidement après la mort (Castaigne et Rathery (2); Policard et Garnier)(3); il est facile de suivre les différentes modifications que font subir à sa structure les divers processus d'autolyse cadavérique(Rathery)(4). Certaines de ses parties constituantes, telle la bordure en brosse, demandent des procédés de fixation spéciaux et une technique minutieuse; on s'explique ainsi comment de nombreux auteurs, ne tenant compte ni des altérations de fixation, ni des processus de cadavérisation, ont décrit avec un grand luxe de détails toute une série d'altérations anatomo-pathologiques qui, en réalité, n'existent pas (Rathery). Une étude anatomo-pathologique de la cellule rénale portant sur des pièces d'autopsie ou insuffisamment fixées est *illusoire* au moins en ce qui concerne les altérations fines de la cellule ; ce sont cependant les plus importantes dans l'interprétation de la physiologie pathologique de la plupart des grands syndromes rénaux.

Fig. 8. — Tube contourné de rein normal de lapin.

1° ***Description des éléments constitutifs du tube contourné.*** — Le tube contourné aurait, pour Sappey, chez l'homme adulte une douzaine de millimètres de longueur; ces mesures sont, en réalité, très approximatives.

On distingue à ce tube contourné deux portions : l'une, initiale, à circon-

(1) *Soc. biol.*, 18 juillet 1908.
(2) *Soc. biol.*, 17 mars 1902; *Arch. Méd. exp.*, sept. 1902.
(3) Policard et Garnier, *Soc. biol.*, déc. 1905.
(4) *Thèse Paris*, 1905.

volutions multiples au voisinage du glomérule présente chez certains vertébrés inférieurs des diverticules terminés en culs-de-sac. Ces diverticules sont de longueur variable; courts chez les cyclostomes, ils sont fort étendus chez les téléostéens et les ophidiens. La structure de ces diverticules a été étudiée par Regaud, Policard et Mawas; elle est identique à celle des segments principaux; or, Regaud et Policard font remarquer que la réabsorption tubulaire admise par beaucoup d'auteurs ne peut se faire au niveau des diverticules et cependant la sécrétion semble s'y opérer de la même façon; il y a là une objection sérieuse à la théorie de l'échange équimoléculaire de Koranyi.

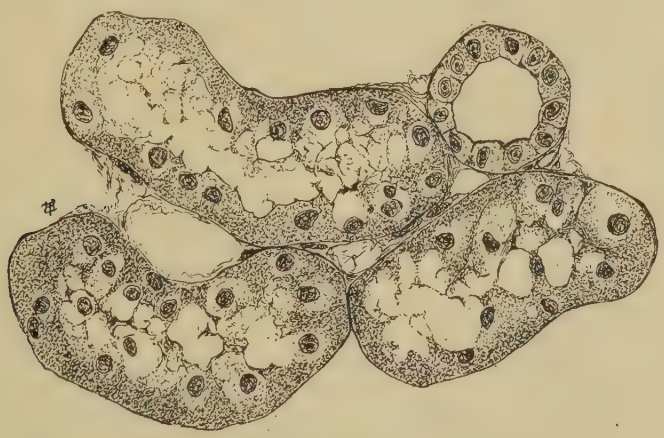


Fig. 9. — Altérations provenant d'une fixation défectueuse par le formol.

L'autre portion, terminale, est plus rectiligne, parfois ondulée; ces deux portions ont une structure identique.

Le tube contourné se continue avec le segment grêle de Henle; mais, fait important, il n'existerait pas en ce point de rétrécissement; c'est la hauteur seule de l'épithélium tubulaire qui diminue; le diamètre de la lumière du tube ne change pas (Disse).

Le tube contourné présente une série d'éléments constitutifs; on se servira (1), pour la fixation et la coloration des coupes, soit du liquide de van Gehutchten avec coloration suivant la méthode de Sauer (hématoxyline ferrique, fuchsine acide), soit du liquide J. de Laguesse avec méthode de coloration de Galeotti, soit enfin de la technique de Regaud. La première méthode de coloration permettra d'étudier le mieux le tube dans son ensemble ainsi que la bordure en brosse; les deux autres seront plus particulièrement appropriées à la recherche des enclaves protoplasmiques et des mitochondries.

Membrane basale. — Cette membrane revêt uniformément la surface extérieure des tubes; elle se colore intensément en rouge par la fuchsine acide;

(1) Rathery, *Thèse Paris*, 1905.

elle paraît homogène ; une étude très approfondie permettrait d'y déceler trois éléments :

a) Des fibrilles, formant un feutrage externe (Siegfried) ;

b) Une membrane interne, hyaline et homogène (Boccardi et Citelli), présentant par places sur sa surface interne de petites élevures en forme de très fines crêtes ;

c) Un ciment unissant entre eux les éléments précédents.

Entre les cellules, il existe des espaces intercellulaires remplis par une substance réfringente mise en évidence par la méthode au chromate d'argent de Golgi. Policard signale une disposition festonnée de la base d'implantation et de la partie basale des plans côtés.

Corps protoplasmique. — Le corps protoplasmique des cellules rénales

Fig. 10. — Altérations provenant d'une fixation défectueuse par l'alcool absolu.

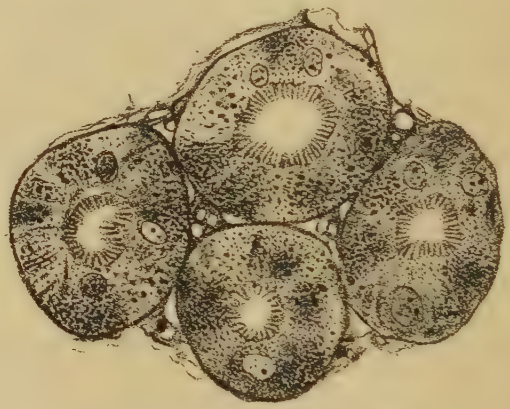


Fig. 11. — Rein normal de chien (Lamy, Mayer et Rathery).

apparaît nettement sur une coupe perpendiculaire à l'axe du tube. On voit alors que le tube lui-même est formé par l'accolement de plusieurs cellules dont on ne distingue que très vaguement et souvent même pas du tout les limites latérales, en sorte que le corps protoplasmique du tube apparaît comme constitué par une bande protoplasmique circulaire parsemée par places de noyaux. Ceux-ci apparaissent nettement en faisant varier la vis micrométrique ; c'est qu'ils ne sont pas tous situés sur le même plan.

Policard différencie dans ce corps protoplasmique :

a) Le *protoplasma proprement dit*, en apparence non différencié. Étudié sur des préparations fraîches, examiné en milieu isotonique, le cytoplasma est formé par une substance hyaline, remplie de granulations excessivement fines et réfringentes.

Sur des préparations fixées par les vapeurs d'acide osmique, on distingue une structure alvéolaire très nette. Les fixateurs ordinaires feraient éclater les vacuoles qui s'ouvriraient les unes dans les autres et donneraient l'apparence d'un réticulum irrégulier. Théohari admet l'existence d'un réticulum

protoplasmique à mailles allongées suivant le grand axe de la cellule, présentant de fines granulations en ses points nodaux.

En réalité, il est très difficile de se faire une idée exacte de ce que doit être la structure réelle de ce protoplasma, car tout fixateur quel qu'il soit et toute agression expérimentale (traumatisme même léger, réfrigération) sont pour lui une cause de modifications profondes.

b) Le *protoplasma différencié.*

Il comprend :

1° Les mitochondries ;

2° Les enclaves protoplasmiques.

1° Mitochondries. — Les mitochondries comprennent d'une part des formations en apparence filamenteuses, situées surtout dans la portion basale de la cellule ; ce sont les *filaments* ou *bâtonnets de Heidenhain* d'autre part, des *granulations.*

Les travaux très nombreux de ces dernières années relatifs aux mitochondries ont fait de ce groupe « un *caput mortuum* dans lequel s'entassent les productions les plus diverses » (Champy).

Les formations mitochondriales sont-elles un élément normal de la cellule rénale vivante, ou bien n'apparaissent-elles qu'à la suite de l'action des liquides fixateurs ? Il faudrait, pour pouvoir admettre avec certitude la première hypothèse, observer ces éléments sur le tissu frais; or, en opérant sur le rein frais, soit par l'examen direct au microscope, soit par le procédé d'éclairage, des préparations microscopiques sur fond noir Mlle Chevroton, A. Mayer et F. Rathery (1), ont bien pu retrouver certains éléments du tube contourné et distinguer des granulations réfringentes, mais jamais des bâtonnets proprement dits.

Par contre, en se servant soit du liquide de Van Gehuchten comme fixateur, soit du liquide J de Laguesse, on constate nettement ces formations mitochondriales. Nous ferons remarquer, cependant, que le liquide de Van Gehuchten, suivi de la coloration à l'hématoxyline ferrique-fuchsine acide, ne décèle que les bâtonnets, et encore l'identité de ces formations avec celles obtenues avec le liquide J de Laguesse n'est pas certaine.

En réalité, les formations mitochondriales seront étudiées en se servant soit du liquide J de Laguesse avec coloration suivant la méthode de Galeotti, soit en utilisant la méthode de Regaud.

Nous ferons rentrer les bâtonnets de Heidenhain dans le groupe des mitochondries tout en faisant remarquer que certains auteurs les en distinguent.

On tend aujourd'hui à admettre (2), à la suite des travaux d'Overton, Albrecht, Schneider, Launoy, Fauré-Fremiet, Mayer, Schaeffer et Rathery, Ciaccio, Aschoff, etc., que les chondriosomes sont constitués à la fois par des substances protéiques et des substances grasses ; ces dernières sont plus abondantes dans le chondriome que dans le protoplasma ; ce sont des

(1) *Soc. biologie*, 1er fév. 1908.
(2) *Thèse Giroud*, Paris, 1925.

lipoïdes ; Gulliermond, Prenant, Policard ont étudié les rapports des mitochondries avec les pigments.

1° *Bâtonnets de Heidenhain.* — R. Heidenhain, en 1874, sur des dissociations de reins, avait constaté à la base des cellules rénales une striation basale. Cette striation était due, pour lui, à la présence de filaments ou bâtonnets (*stäbchen*).

Heidenhain (1) étudiait en réalité les cellules rénales dissociées dans le molybdate d'ammoniaque ou le bichromate d'ammoniaque à 5 p. 100. Le protoplasma était décomposable en un grand nombre de bâtonnets paral-

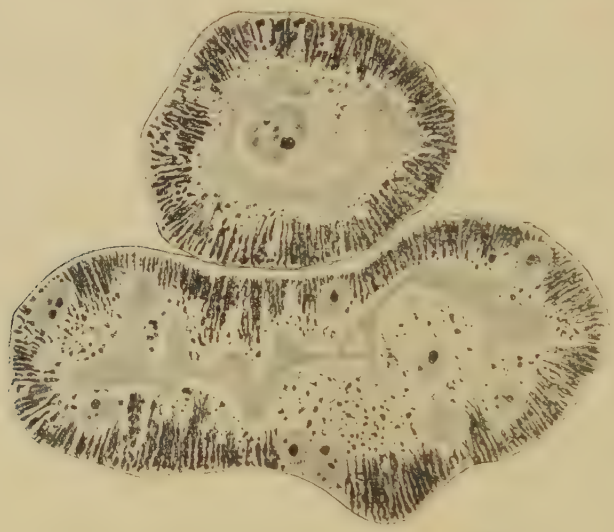


Fig. 12. — Tubes contournés de rat normal ; fixation au liquide J de Laguesse (col. Galeotti). Oc. Zeiss comp. 12, Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

lèles, cylindriques et très fins, traversant toute la couche épithéliale en lignes radiées.

Les bâtonnets dits de Heidenhain ont, dès lors, été considérés comme un des éléments vraiment caractéristiques des cellules des tubes contournés.

L'identification des bâtonnets et des chondriocontes a été faite par Benda et Policard.

Siège des bâtonnets. — Les bâtonnets siègent dans tout le segment sous-nucléaire de la cellule ; ils vont de la membrane basale vers la lumière centrale qu'ils n'atteignent pas ; ils s'arrêtent dans la région du noyau, parfois dépassent plus ou moins cette zone ; ils paraissent, du reste, indépendants de la membrane basale.

Aspect. — Avec la fixation au liquide de Van Gehuchten et coloration à l'hématoxyline ferrique, les bâtonnets apparaissent plutôt sous forme de filaments intimement serrés les uns contre les autres.

(1) *Arch. f. Mikr. Anat.*, X, 1874 ; *Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, IX, p. 1, 27 ; *Hermann's Phys.*, V, fasc. 6.

Si on emploie le liquide de J de Laguesse et la coloration de Galeotti, on constate de gros bâtonnets fuchsinophiles nettement distincts les uns des autres ; ces bâtonnets présentent des aspects un peu différents suivant les animaux ; chez le lapin, par exemple, et le chien, les bâtonnets sont, tout en étant très nets, moins volumineux que chez le rat ; chez ce dernier animal, la striation occupe une très grande hauteur de la cellule.

Constitution. — On est loin d'être d'accord sur la constitution de ces éléments.

Schachower, Krause, Bohm et Davidoff, Landauer attribuaient l'aspect strié aux cannelures des plans-côtés de la cellule ; Théohari (1) nie l'existence des bâtonnets.

Van der Stricht, Rothstein, Sauer (2) admettent que les bâtonnets consistent en des séries de granulations reliées entre elles par des réseaux protoplasmiques. Policard (3) s'élève contre cette opinion ; il fait remarquer, avec juste raison, que les bâtonnets sont très fragiles ; pour lui, une cause pathologique même légère, une altération cadavérique, amène la désagrégation des bâtonnets en grains, et il paraît admettre ainsi la structure purement filamenteuse.

Cependant, il ajoute que « les bâtonnets ne se présentent pas sous une forme invariable ; ils sont polymorphes dans une certaine mesure » ; et il décrit même « trois types de filaments : filament continu, filament formé de quatre à huit articles bacilliformes, filament granuliforme.

En réalité, il se rallie à une opinion admise par Mayer et Rathery concernant le polymorphisme de la striation ; la transformation du bâtonnet en granulation (chondriome, chondriocontes, etc.), n'est pas pour nous le fait d'une altération cadavérique, mais relève soit d'un acte physiologique, soit d'un acte pathologique. On peut se demander, cependant, si le bâtonnet résulte de l'accolement simple ou de la fusion de granulations, ou s'il n'existe pas un filament réunissant ces granulations.

Variations sécrétoires. — Regaud et Policard (4), chez les serpents et les batraciens, ont montré que les variations d'aspect des filaments mitochondriaux « coexistaient régulièrement avec des variations du produit de sécrétion ».

Mayer et Rathery ont constaté, en étudiant « l'histophysiologie de la sécrétion urinaire des mammifères (5) », qu'on assistait à une disparition progressive des striations de Heidenhain qui se segmentent et sont remplacées par des granulations fuchsinophiles de plus en plus fines. Nous admettrons donc pleinement que les variations d'aspect des bâtonnets dans les différents tubes correspondent à des variations d'ordre sécrétoire.

Policard (6) conclut « qu'il n'y a pas de rapport direct entre les bâton-

(1) *Th. Paris*, 1900.
(2) *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLVI, 1895.
(3) *Thèse Lyon*, 1909 ; *Soc. biol.*, 1905-1907 ; *J. Phys. et Pathologie*, 1908.
(4) *Soc. biol.*, 1901, 1902, 1903, 1908; *Arch. Anat. microsc.*, VI, 191-282 ; *C. R. Assoc. Anat.*, 1902.
(5) *Soc. biol.*, 1907, 1908.
(6) *Le Tube urinaire des Mammifères*, 1908.

nets et les grains de sécrétion ; ceux-ci se formaient près du noyau, loin des bâtonnets (Trambusti) ». Cependant « il ne s'ensuit pas qu'il y ait entre ces deux formations une complète indépendance physiologique ». Les bâtonnets pourraient jouer un rôle indirect dans l'élaboration des grains.

Benda pensait que les bâtonnets avaient une fonction contractile ; Heidenhain leur fait jouer un rôle dans « le dispositif de résistance aux actions extérieures, tendant à déformer la cellule ».

En réalité, ces bâtonnets ont un rôle actif dans la sécrétion.

2° *Granulations.* — En étudiant une coupe fixée au liquide de Van Gehuchten et colorée à l'hématoxyline ferrique, on constate que le segment sus-nucléaire de la cellule est constitué par un amas de granulations fines disposées sans ordre. Si on s'adresse, au contraire, à des coupes fixées au liquide J de Laguesse, avec coloration de Galeotti, A. Mayer et Rathery ont montré qu'on pouvait rencontrer divers types de granulations :

D'une part, des granulations vertes ou rouges entre les bâtonnets de la zone sous-nucléaire; chez certains animaux, comme le rat, on retrouve entre les bâtonnets, de place en place, de grosses granulations, intensément colorées en vert et entourées d'une auréole claire ;

D'autre part, des granulations plus nombreuses dans la zone sus-nucléaire; ces granulations sont vertes et rouges, mais ces dernières sont plus abondantes.

2° Enclaves protoplasmiques. — Sous le terme d'*enclaves protoplasmiques*, Policard comprend « tout ce qui, n'étant pas ou n'étant plus le protoplasma général vivant et agissant lui-même, est logé au sein du corps cellulaire de façon qu'on l'y trouve inclus ». Cette définition, de l'aveu même de son auteur, « laisse beaucoup à désirer ».

En réalité, nous désignerons sous le terme générique d'*enclaves protoplasmiques* les productions intra-cellulaires autres que celles précédemment décrites. Certaines de ces enclaves sont encore très mal connues et même leur existence réelle est sujette à caution.

Nous décrirons :

a) Des grains de ségrégation et de sécrétion ;

b) Des vacuoles lipoïdes ;

c) Des vacuoles ;

d) Des grains de pigment ;

e) L'appareil de Golgi.

a) *Grains de ségrégation et de sécrétion.* — Certains auteurs ont noté l'existence de *grains albuminoïdes*. Signalons, à ce sujet, les travaux de Rothstein, Trambusti, Théohari, Ferrata. Ce dernier auteur admet chez certains animaux l'existence de granulations dérivées de la substance acidophile du noyau ; il s'agirait là de grains de sécrétion ; ces grains, qu'on ne retrouve ni chez l'homme, ni chez beaucoup des mammifères adultes, tels que le cobaye, le lapin, le rat (sur ce point, les histologistes sont actuellement d'accord), existeraient, par contre, chez les animaux hibernants (hérisson, marmotte) (R. et A. Monti).

Tribondeau, Regaud et Policard ont décrit des grains de ségrégation

dans le corps protoplasmique des cellules du tube contourné du rein de certains animaux (lamproie, serpent). Ils doivent absolument, pour nous, être différenciés des granulations d'Altmann appartenant aux formations mitochondriales. En réalité, les animaux hibernants mis à part, on n'a pu retrouver chez les mammifères des grains de ségrégation analogues à ceux étudiés chez les poissons, les reptiles et les batraciens. A. Policard aurait observé dans le rein du rat à la naissance, des granulations caractéristiques, ne se retrouvant pas chez l'adulte et qu'il rapproche des grains des animaux hibernants.

Mayer et Rathery ont décrit chez le tupinambis des granulations brun verdâtre dont ils ont réservé la signification.

Les rapports entre le chondriome et les grains de sécrétion sont très discutés. Laguesse et Debeyre (1), sans le prouver, admettent l'existence de grains de sécrétion envacuolés, colorés par le vert Janus et qui dépendraient du chondriome. Morelle fait jouer un rôle dans le processus d'élaboration des grains au protoplasma, au chondriome et à l'appareil de Golgi. Nassonof, Sagouchi, Bowen admettent que les grains de sécrétion se forment à l'intérieur de l'appareil de Golgi. Parat et Painlevé (2) concluent, au contraire, que « le vacuome est seul producteur de grains de sécrétion ; il n'y a pas transformation directe du chondriome en ces grains ; la présence du chondriome est sans nul doute aussi indispensable que celle du noyau, mais son rôle reste inconnu ».

b) *Vacuoles lipoïdes.* — La graisse se rencontre dans le rein normal (Kolliker, Gurwitsch, Sauer, Regaud et Policard, Tribondeau, etc.). Les corps gras sous forme de *lécithalbumines* ont été notés dans le tissu rénal par L. Liebermann. On peut décrire, avec Policard, trois variétés de corps lipoïdes :

1° Les *vacuoles lipoïdes réduisant l'acide osmique.* Ces vacuoles se présentent sous forme de gouttelettes plus ou moins volumineuses, surtout réparties vers la base de la cellule ; cependant, on peut, dans certains cas, constater des amas graisseux sous forme de larges vacuoles farcissant toute la cellule. Chirié a noté le fait dans le rein de la femelle pleine ; dans ce cas, la cellule est bourrée de grosses granulations graisseuses occupant toute la cellule et masquant presque complètement les autres parties constituantes du protoplasma.

Baroncito et Beretta ont décrit le même fait chez les animaux hibernants, Kölliker chez le porc gras, Vulpian, Parrot, Cornil, Mulon chez le chat. Mayer et Rathery (3) ont noté également chez le tupinambis teguixin la présence de graisse sous forme d'amas volumineux.

Il semble que les diverses granulations graisseuses colorables par l'acide osmique ne sont pas toutes identiques entre elles (A. et R. Monti, Nicolas).

2° Les *vacuoles lipoïdes ayant les réactions de la myéline.*

(1) *Soc. biol. Lille,* 9 fév. 1925.
(2) *Soc. biol.,* 17 janv. 1925.
(3) *J. anat. et phys.,* 1907.

Ces vacuoles ont été décrites par Regaud et Policard ; on ne les aurait signalées, en ce qui concerne les mammifères, pour Policard, que chez l'homme, le chat, le hérisson, le chien.

Ces vacuoles se présentent sous forme de vésicules très inégales d'aspect et de volume ; l'hématoxyline cuprique, avec fixation suivant la méthode de Weigert-Regaud, colorerait surtout la paroi de ces formations ; l'hématoxyline ferrique modifierait leur contenu.

Ces vacuoles sont surtout abondantes dans le segment sus-nucléaire. Il s'agirait là, pour Regaud et Policard, de lécithine ou tout au moins « d'une combinaison de lécithine et d'albuminoïde ».

Mayer et Rathery ont retrouvé dans le rein du tupinambis teguixin sur des pièces fortement chromiquées et après coloration à l'hématoxyline chromo-cuprique ou à l'hématoxyline ferrique modifiée suivant la méthode de Regaud, des corps « bleu violet » ; ces corps sont beaucoup plus abondants dans les tubes hypersécrétants. Mayer et Rathery se sont demandé si on pouvait homologuer ces éléments avec les corps lipoïdes de Regaud et Policard ; ils n'ont cependant pas conclu d'une façon définitive, les modes de coloration n'étant pas analogues dans les deux cas.

Mayer et Rathery ont décrit dans le corps fungiforme du poulpe (1) des productions ressemblant aux vésicules lipoïdes de Regaud et Policard.

Mulon retrouve de nombreuses enclaves graisseuses chez le chat. Il distingue une graisse colorée en noir par l'acide osmique et une graisse teintée en rouge par le scarlach ; la première est plus abondante que la seconde dans les tubes contournés.

Contrairement à la théorie d'Overton, les vésicules lipoïdes ne serviraient pas de condensateurs notamment pour les matières colorantes (Regaud et Policard).

3° *La substance grasse imprégnante.* Mulon (2), en se servant d'une technique spéciale, admet qu'il existe, tout au moins chez le chat, au niveau des bâtonnets, un corps gras à l'état d'imprégnation. Il pense « qu'au niveau des bâtonnets, au niveau des grains de ségrégation, il y a sans doute des lécithalbumines ou autres lipoïdes attracteurs, absorbeurs et neutralisateurs de toxines, par exemple ».

c) *Vacuoles.* — Il ne faut pas admettre comme telles les productions vacuolaires, décrites par Cornil, se produisant très fréquemment à la façon de boules sarcodiques, déterminant bien souvent une rupture de la bordure en brosse. Renaut et Hortoles, Rathery (3) ont bien montré qu'il s'agissait là d'un artifice de préparation relevant d'une fixation défectueuse de l'organe.

H. Lamy, A. Mayer et F. Rathery ont décrit, au contraire, des vacuoles semblant appartenir au tube contourné normal. On voit ces productions d'une façon très nette en cas de polyurie provoquée : « Ces vacuoles sont de grosseur variable, depuis les plus petites presque punctiformes jus-

(1) *Soc. biol.*, 1906 ; *Journ. anat.*, janv. 1907.
(2) *Soc. biol.*, 1909.
(3) *Soc. biol.*, 1906 ; *J. phys. et path. gén.*, 1906 ; *Arch. anat. microscopique*, 1909.

qu'aux grosses vésicules occupant presque toute la hauteur de la cellule. Elles sont nettement délimitées. La cellule en est bourrée ; le protoplasma apparaît sur les coupes troué comme une écumoire, ou mieux prend l'aspect d'un grillage à mailles inégales. Cet aspect est très semblable à celui des cellules de la sous-maxillaire après excitation de la corde ou de la lacrymale après injection de pilocarpine. »

Mayer et Rathery ont montré que des vésicules existent dans le rein non hypersécrétant : « Si on examine cette région (zone sus-nucléaire) à un très fort grossissement, on constate qu'il existe, particulièrement très près de la cellule, de *très petites vacuoles* incolores, souvent à demi cachées par les granulations. » Ces auteurs ont retrouvé ces vacuoles non seulement chez le lapin, mais encore chez le chien et chez le rat ; chez ce dernier animal, elles sont même beaucoup plus nombreuses : « Toujours petites, apparaissant dans le protoplasma de certains tubes groupés par îlots et légèrement entr'ouverts. Même dans les tubes fermés, on retrouve quelques-unes de ces petites vacuoles ; mais elles sont moins apparentes. Elles y sont toutefois plus distinctes que chez le lapin. » Du reste, Policard semble avoir noté également ces productions chez le rat, mais il les considère « comme difficilement visibles chez les mammifères », tandis qu'elles sont « plus faciles à voir chez les vertébrés à sang froid ». Arnold, Trambusti avaient autrefois décrit des vacuoles sous-cuticulaires ; Regaud et Policard admettent que chez les animaux à sang froid le contenu de ces vacuoles condense électivement le rouge neutre ; une coloration aussi élective ne semble pas avoir lieu chez les mammifères (Arnold).

Nous verrons l'importance de ces vacuoles en ce qui concerne les phénomènes histo-physiologiques de la sécrétion rénale.

d) *Grains de pigment.* — Les enclaves pigmentaires sont rarement rencontrées dans le rein des vertébrés ; elles ont été signalées cependant par R. Heidenhain, et chez l'homme par Maas. Disse note des granulations de pigment rouille dans l'épithélium des tubes contournés au repos. Renaut et Hortolès ont décrit un pigment vert émeraude chez la lamproie, Solger un pigment jaunâtre chez la grenouille.

e) *Appareil de Golgi.* — L'appareil de Golgi des cellules rénales a été surtout étudié chez le cobaye par Brugnatelli (1908) (1), San Giorgi (2) (1909), Barinetti (1912), Kolmer (1916), chez le rat et la grenouille par Pappenheimer (3); chez le triton par Avel (4), les batraciens par Jasswoin (5) (1925 , et chez différents animaux (axolotl, triton, rat, souris, lapin), par Nassonoff (6).

Avel retrouve l'appareil de Golgi (techniques de Cajal et Kopsch modifiées), dans tous les segments du tube urinifère chez Rana fusca et Molge Alpestris.

(1) *Boll. d. soc. med.-chir. di Pavia*, 96.
(2) *Giorn. d. R. acad. di med. di. Torino*, 340.
(3) *Anatomical Record*, 1916.
(4) *Soc. biol.*, 14 mars 1924.
(5) *Zeitsch. f. Zell. forsch. u. Mikrosk. Anat.*, 37.
(6) *Arch. Zeitschrift. f. Zellforsch. u. Mikroskop. et Anat.*, 3 Band, 3 Heft., 1926.

L'appareil se montre dans les éléments du glomérule plus ou moins laminé dans le voisinage du noyau, sans que l'on puisse préciser sa polarité. Dans les cellules des tubes contournés, l'appareil est plus important, formé d'un ensemble de nodosités unies par des liens très lâches, et situé équatorialement autour du noyau (grenouille) dans la zone infra-nucléaire (triton). Au contraire, dans tous les autres segments du canalicule urinaire (anse grêle, segment à bâtonnets, tube excréteur) l'appareil, bien développé, se trouve dans la zone supra-nucléaire.

Brugnatelli situe l'appareil au-dessus du noyau sous la lumière canaliculaire.

Nassonoff constate que la situation de l'appareil varie beaucoup suivant les animaux ; chez l'axolotl, le rat, la souris, le triton, il a une situation sous-nucléaire et basale. Chez le chat il est, au contraire, un siège *susnucléaire ;* enfin il existe des types de transition : les éléments des appareils de Golgi entourent le noyau circulairement « au niveau de la moitié supérieure, sans descendre au-dessous de l'équateur vers la base de la cellule, ni s'éloigner du noyau vers la lumière du tube ».

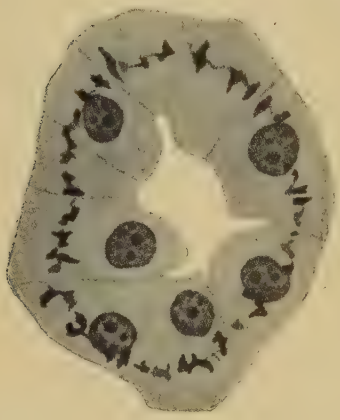


Fig. 13. — Appareil de Golgi (art. Nassonoff.)

La signification et le rôle de l'appareil de Golgi sont très discutés.

Avel souligne la situation basale, en rapport avec les vaisseaux sanguins, de l'appareil dans les cellules du tube contourné, et pense apporter là un argument en faveur de la théorie qui attribue à ces éléments un rôle de résorption : on sait, en effet, que dans toutes les cellulaires glandulaires, dont la polarité est connue, l'appareil de Golgi est situé au pôle de décharge. Mais d'après l'étude toute récente de Jasswoin, les faits décrits par Avel ne seraient pas constants, l'appareil étant susceptible d'importants déplacements dans la cellule, suivant les conditions physiologiques.

Déjà, en 1914, Basile avait fait l'intéressante observation que chez les animaux néphrectomisés unilatéralement l'appareil, situé avant l'opération entre le noyau et la lumière du tube, se déplaçait les jours suivants et était trouvé, douze jours environ après la néphrectomie, dans la partie basale de la cellule.

Giroud estime que les variations fréquentes du siège de l'appareil de Golgi sont sans signification physiologique. Turchini (1) est également de cet avis. La situation de l'appareil de Golgi est avant tout déterminée par les emplacements cytoplasmiques libres d'enclaves ou de différenciations

(1) *Bull. Sc. méd. et biol., Montpellier*, 9 juillet 1926.

spéciales, l'appareil au repos se trouve mécaniquement et passivement refoulé en ces points. Il peut en résulter une véritable fragmentation de l'appareil de Golgi.

Parat et Painlevé (1) pensent que l'appareil de Golgi n'est pas formé de lipoïde, ils admettent la structure vacuolaire de l'appareil de Golgi (vacuome). Le vacuome serait seul producteur de grains de sécrétion (Nassonoff, Sagouchi, Bowen, Parat et Painlevé). Il s'ensuivrait que l'appareil de Golgi jouerait un rôle dans la sécrétion rénale.

Nassonoff, en utilisant le trypan bleu à 1 p. 100, constate que les granulations colorées se répartissent exactement dans les points où siège l'appareil de Golgi. On s'expliquerait de la sorte la constatation de Suzuki notant des différences très nettes dans la situation des grains colorés suivant les animaux.

Le colorant acide, introduit dans l'organisme pendant la vie, est éliminé par l'appareil de Golgi; Nassonoff ne confond pas d'une façon absolue l'appareil de Golgi et les grains de sécrétion comme l'admettent d'après lui Parat et Painlevé. Il décrit deux stades de sécrétion : sécrétion fixée (dans l'appareil de Golgi) et sécrétion libre (les granulations colorées se détachant de l'appareil et allant librement dans le protoplasma).

Le noyau. — Chaque cellule du tube contourné renferme un noyau (2); mais comme, d'une part, les limites cellulaires sont peu visibles sur la plupart des tubes contournés normaux; comme, d'autre part, la coupe histologique a toujours une certaine épaisseur, on aperçoit en réalité, sur une coupe transversale du tube contourné, une série de noyaux en nombre variable inégalement distants les uns des autres.

Le noyau est fixé dans le tiers moyen de la cellule, plus rapproché cependant de la bordure en brosse que de la membrane basale.

Sa *forme* est sphérique, légèrement elliptique, parfois un peu échancrée. Sa taille subirait des variations en rapport, d'une part, avec l'état de la nutrition générale (jeûne, etc.), pour Lukjanow, et, d'autre part, avec l'état de la sécrétion, pour Trambusti. L'existence de ces variations est cependant loin d'être définitivement établie.

On peut distinguer dans le noyau :

a) Une membrane nucléaire épaisse ;

b) Un suc nucléaire incolore ;

c) Un réticulum se colorant très faiblement par les colorants acides ;

d) Enfin, des corpuscules chromatiques; Policard en distingue deux sortes : les plus abondants se présentent sous forme de croûtelles plus ou moins irrégulières plaquées contre la membrane nucléaire; on trouve, d'autre part, une masse de chromatine siégeant en un point variable du noyau.

La chromatine du noyau subirait des variations en rapport avec la mise

(1) *Soc. biol.*, 1925, 65, 250, 315, 767, 868.

(2) Il semble bien que certaines cellules puissent en posséder plusieurs, surtout en certains cas d'hyperplasie rénale (Carnot et Lelièvre).

en jeu de l'activité sécrétoire (Regaud); il est difficile actuellement d'être plus affirmatif, bien que les travaux parus sur la question de la participation du noyau dans l'acte sécrétoire soient nombreux; ils sont malheureusement contradictoires et mériteraient d'être repris.

La participation directe du noyau à la sécrétion semble des plus douteuses; par contre, les variations de volume (Trambusti) et de chromaticité (Regaud et Policard) indiquent sa participation indirecte.

On peut constater sur des coupes que les noyaux de certains tubes se colorent massivement en même temps qu'ils sont très irréguliers; il s'agirait là de véritables altérations pathologiques; du reste, nous trouvons la même opinion émise par Policard.

Quant aux phénomènes de karyokinèse, ils sont très rares; on peut même dire qu'ils ne se rencontrent pas dans des tubes normaux; on les a décrits, par contre, chez les animaux jeunes ou bien en cas de néphrite (Cornil et Toupet).

En ce qui concerne l'appareil centrosomique, signalé par Zimmermann chez le lapin, les données sont encore bien vagues; il comprendrait un ou deux centrosomes colorés par l'hématoxyline ferrique, entourés d'un halo clair et situés tout contre la bordure en brosse, et un filament central (Centralgeissel) unissant les deux corpuscules. Quelques auteurs confondent ces formations avec d'autres précédemment décrites.

La bordure en brosse. — La bordure en brosse a été découverte par Nussbaum en 1878. Cornil signale sa présence dans le rein du cobaye et de l'homme, mais il ne la décrit pas sous forme d'un revêtement continu; il note également sa persistance au cours d'états lésionnels graves du rein sous l'aspect de débris annexés à certaines cellules.

Elle fut étudiée ensuite successivement par Klein, Solger, Reuson, Lebedeff, Gibbes, Janosik, Langhans, Marchand, etc.

Les travaux les plus complets sont ceux de Tornier (1), Kruse, Lorenz (2), Nicolas (3) et Sauer (4).

Cette partie constitutive de la cellule rénale n'avait que fort peu attiré l'attention des anatomo-pathologistes, lorsque Rathery dans sa thèse, en fit une étude complète. Il insista sur ce fait que la bordure en brosse était un élément constant de la cellule rénale; ces conclusions sont, du reste, aujourd'hui à peu près universellement admises. Regaud et Policard, Barjon et A. Pettit, etc., ont, au cours de leurs différents mémoires, signalé la présence de la bordure en brosse dans les reins des divers animaux. Rathery insista sur l'importance de la constatation de la bordure en brosse sur les coupes, car elles permettent souvent de reconnaître des altérations cadavériques ou des artefacts, décrits pendant longtemps, avec grand luxe de détails, comme de nature pathologique.

Technique. — La fuchsine acide est un véritable colorant électif pour la

(1) *Arch. Mikr. Anat.*, 1886.
(2) *Zeich. f. Klin. meds.*, 1887.
(3) *Soc. biol.*, 1888. *Int. Monat. f. a. u. P.*, B. VIII, 1891.
(4) *Arch. f. mekr. Anat.*, 1895, BO XLVI.

bordure en brosse; on arrive cependant à la colorer en vert, notamment, par la méthode de Galeotti sur les pièces fixées par le liquide J de Laguesse; les fixations défectueuses l'altèrent profondément au point de la faire disparaître complètement dans certains cas.

Les meilleures préparations sont fournies par la fixation au liquide de Van Gehuchten et la coloration à l'hématoxyline ferrique-fuchsine acide.

Structure normale. — Certains auteurs avaient prétendu que la bordure striée provenait des méthodes de fixation employées, qu'elle constituait un artefact. Les travaux de Rathery, puis ensuite de Policard, ont fait justice de cette assertion erronée.

On peut constater l'existence de cette bordure sur des pièces fraîches, n'ayant pas subi l'action de réactifs; il est juste, du reste, d'ajouter qu'en ce cas, la bordure se présente sous forme d'un liséré réfringent dans lequel on ne distingue pas nettement de striations. Celles-ci ne deviennent visibles que sur les pièces convenablement fixées. Elle apparaît alors, sur la section transversale d'un tube contourné, sous la forme d'une ligne continue, formée de petits bâtonnets ténus, pressés les uns contre les autres, nettement distincts cependant.

Certains auteurs, comme Policard, admettent que « cette striation se manifeste à l'observateur davantage par un *aspect général strié* que par une vision exacte de bâtonnets ou de poils indépendants les uns des autres et serrés les uns contre les autres... Les belles palissades de bâtonnets que figurent certains auteurs ne représentent rien de réel... L'examen le plus attentif montre seulement que l'on a affaire à une membrane, à une cuticule non homogène, il est vrai, semblant même parcourue par des stries mal définissables ».

Nous ne saurions souscrire à une semblable opinion. Il est certain que, dans beaucoup de tubes, les brosses sont à ce point accolées qu'elles donnent l'aspect de simples stries difficilement isolables; mais, sur d'autres tubes, les brosses sont à ce point nettes qu'elles semblent se terminer par une ligne de points ou granulations, comme l'a le premier vu Nicolas, nettement distincts les uns des autres, prenant également la fuchsine acide et servant de base d'implantation à chacun des éléments de la brosse. Cette ligne basale est, à tort selon nous, figurée par Policard comme un artefact résultant de la désagrégation du protoplasma. Cette différence dans l'aspect de la brosse tient, pour nous, à une différence dans la hauteur du protoplasma cellulaire et le volume de la lumière canaliculaire, tous deux, du reste, étant eux-mêmes fonction, comme nous le verrons plus loin, de l'état sécrétoire du tube.

Comme la bordure épouse exactement le pôle libre de la cellule, si la lumière est virtuelle, les cellules hautes, la brosse apparaît comme arborescente et on distingue fort mal les striations intimement accolées. Si, au contraire, le tube est largement ouvert et le protoplasma cellulaire fort bas, les brosses se distinguent nettement les unes des autres; il se produit ce qu'on pourrait appeler un déploiement de la bordure en brosse. Tous les intermédiaires existent, du reste, entre le tube complètement fermé et le

tube largement ouvert. La conclusion de Policard et Garnier, que « la bordure apicale est d'autant mieux striée que la fixation est moins bonne », va à l'encontre d'une façon absolue, de toutes les constatations histologiques que nous avons pu faire.

Verne décrit chez les Poissons lophobranches, une bordure en brosse analogue à celle des mammifères, un épithélium cilié ou une cuticule sans striation; il s'agirait là pour lui des modalités différentes d'une structure fondamentale. Prenant a toujours soutenu la parenté des bordures en brosse et des cils.

L'importance de cette bordure en brosse peut se déduire de la constance de cet élément constitutif de la cellule rénale dans la série animale; chez le triton, la grenouille, les reptiles, le chat, le lapin, le cobaye, le chien, elle est constante. On la retrouve dans le rein du tupinambis teguixin (A. Mayer et Rathery) et on constate son analogue dans le corps fungiforme du poulpe (A. Mayer et F. Rathery). Policard et Mawas ont chez les cyclostomes, les reptiles, les batraciens, Verne chez les poissons lophobranches noté un épithélium cilié; on retrouve également la bordure en brosse dans le rein fœtal du lapin à des époques différentes de la gestation.

Quant au *rôle physiologique* de la bordure striée, il est encore aujourd'hui très discuté.

Les uns, avec Nussbaum, Tornier (1), Disse, admettent que la brosse n'existe que d'une façon inconstante, qu'elle disparaît dans une phase déterminée de la sécrétion rénale. Nous avons vu que cette théorie était complètement à rejeter.

Les autres, avec Lebedeff, Cushny, considèrent comme un appareil d'absorption, analogue au plateau strié des villosités intestinales; il est, du reste, juste d'ajouter qu'il s'agit là d'une pure hypothèse.

D'autres enfin, se fondant sur de prétendues variations dans la striation de la brosse, en font un appareil dialyseur (Regaud et Policard); il y aurait une variation de perméabilité de la bordure striée suivant les stades de la sécrétion : la bordure apicale serait un *dialyseur électif*; cette théorie ingénieuse ne s'appuie malheureusement pas sur des données histologiques bien solides.

Le rôle de la brosse est donc encore mal connu; elle doit tout au moins cependant être considérée comme un organe de protection (Castaigne et Rathery); elle serait pour la cellule rénale « un écran protecteur »; elle la garderait à l'abri des liquides osmo-nocifs susceptible de l'altérer.

De même nous ne saurions souscrire à l'existence de véritables variations fonctionnelles dans l'état de la bordure en brosse tenant à l'excrétion exocellulaire (Tornier, Van der Stricht, Sobieransky, Theohari, Gurwitsch, Ribadeau-Dumas); seules les variations dans l'étirement pour ainsi dire mécanique de la bordure, tenant à des variations dans le volume de la lumière et du protoplasma, peuvent permettre de décrire des variations fonctionnelles dans l'état de la brosse. En tout cas, on admet communément aujour-

(1) *Archiv. f. mikros. k. anat.*, 1886.

d'hui l'opinion que nous avons toujours défendue, c'est que la bordure en brosse ne disparaît dans aucune phase de la sécrétion rénale.

Quant au rapport de la bordure striée avec les bâtonnets et le reste de la cellule, il est très discuté. Lorenz, Disse, Tornier admettent une complète indépendance des deux éléments, se fondant sur ce fait que les brosses se rencontrent, dans les reins des amphibiens, sur des cellules sans bâtonnets.

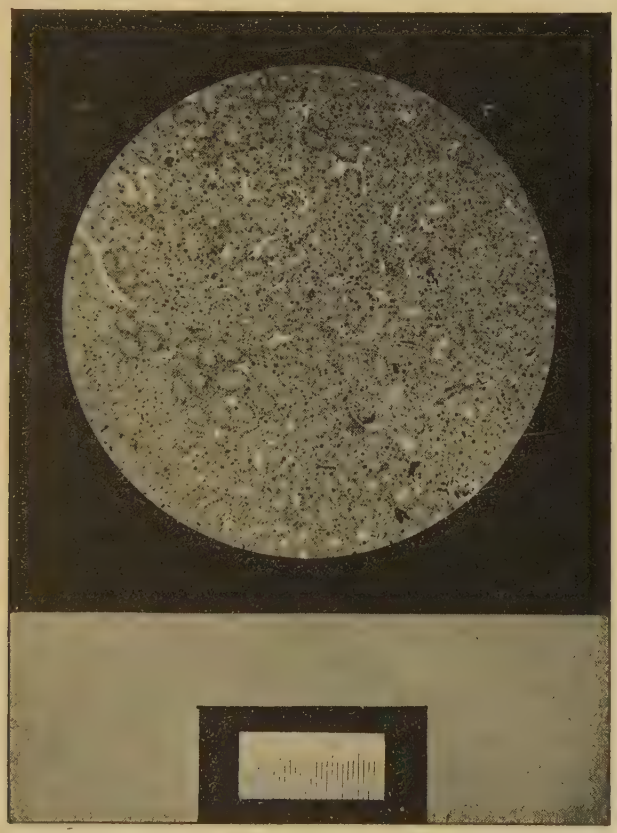


Fig. 14. — Microphotographies de préparation du rein de tupinambis (Chevroton). Rein en sécrétion ordinaire (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

Kruse pense que brosses et bâtonnets se font suite, sans en donner aucune preuve.

Nicolas aurait vu les brosses se continuer par de minces filaments parallèles qui s'enfoncent plus ou moins en profondeur. Ces racines intra-cytoplasmiques n'ont pas été retrouvées dans des travaux ultérieurs. Seul Sauer, sans trop se prononcer sur leur valeur, les aurait notées dans certains tubes du rein du chien. Nous ne reviendrons pas ici sur la ligne des *points* étudiée plus haut.

2° ***Modifications fonctionnelles de structure du tube contourné.*** — Ces modifications sont importantes à connaître pour deux raisons : la première, c'est qu'il ne faut pas prendre pour une altération pathologique ce qui n'est en réalité qu'une modification physiologique; la seconde, c'est que l'histo-physiologie du rein fournit des renseignements de premier ordre en ce qui concerne le mécanisme de la sécrétion rénale. Elle a montré, entre autres, ce fait capital, c'est que le rein est une véritable glande chargée

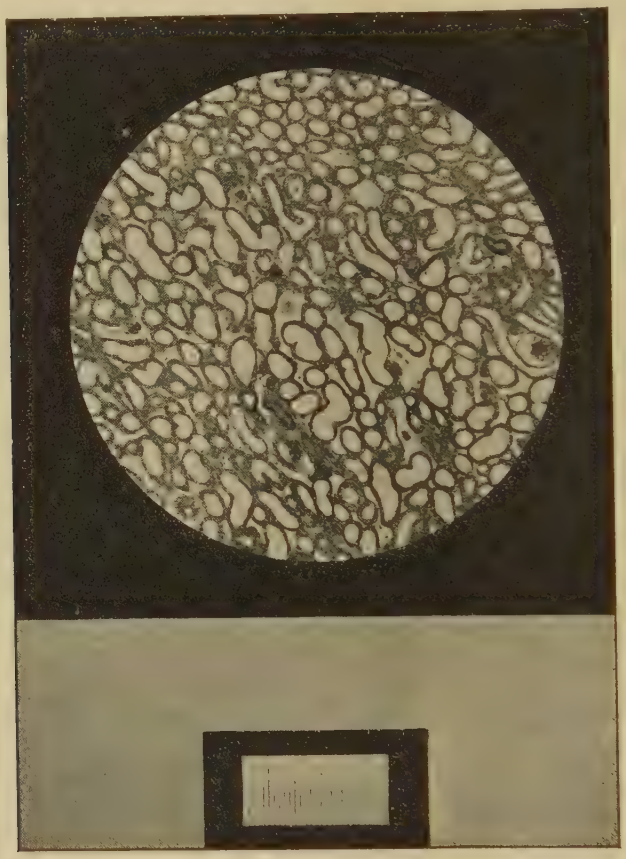


Fig. 15. — Rein en état de polyurie provoquée (même grossissement que fig. 12) (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

d'une sécrétion, et non un filtre, comme on l'avait cru pendant longtemps.

Procédés d'étude. — L'étude des modifications de structure du tube contourné sous l'influence des diverses phases de la sécrétion urinaire peut être faite en étudiant le rein d'un animal en fonctionnement normal; mais les variations de structure sont ici plus difficiles à interpréter ; mieux vaut exagérer les divers actes de la sécrétion : provoquer de la polyurie (par exemple par injection de solutions (1) sucrées) et de l'anurie. Mais il faut alors avoir

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1906; *Soc. biol.*, 31 mars 1906, 27 août, 4 mai, 13 juillet 1907.

grand soin de ne pas déterminer, par ces différentes méthodes expérimentales, de lésions cellulaires ; Champy a noté les altérations secondaires aux injections de sérum chlorure isotonique.

Étude du rein en état de sécrétion. — Lamy, Mayer et Rathery ont étudié longuement ces modifications de structure chez le chien, le lapin, le rat et même chez des animaux plus inférieurs, tels que le tupinambis teguixin et le poulpe. Pour exagérer les phénomènes sécrétoires, ils ont employé

Fig. 16. — Même préparation que figure 12, à plus fort grossissement (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

deux procédés : d'une part, ils ont injecté dans le péritoine des animaux, des agents pharmacologiques susceptibles de modifier la sécrétion urinaire (pilocarpine, caféine, phlorizine); d'autre part, ils ont provoqué des éliminations très abondantes des différents constituants de l'urine, en ayant recours soit à des ingestions forcées, soit à des injections intra-veineuses.

Nous exposerons donc successivement les variations cytologiques corrélatives :

1° De modifications quantitatives de la sécrétion rénale;

2° De modifications qualitatives de cette sécrétion.

Dans tous ces cas, nous décrirons l'état du rein examiné après fixation et coloration. Nous noterons cependant ce fait capital que Mayer et Rathery ont pu déceler certaines modifications structurales sur des pièces n'ayant subi ni fixation ni coloration, mais étudiées à l'état frais; ils ont même pu, avec l'aide de Mlle Chevroton, photographier ces différents aspects sur des coupes de pièces congelées examinées par contraste sur fond noir et conservées dans un liquide réno-conservateur (solution de NaCl à $\Delta = -0,78$ de Rathery) (fig. 14, 15, 16, 17).

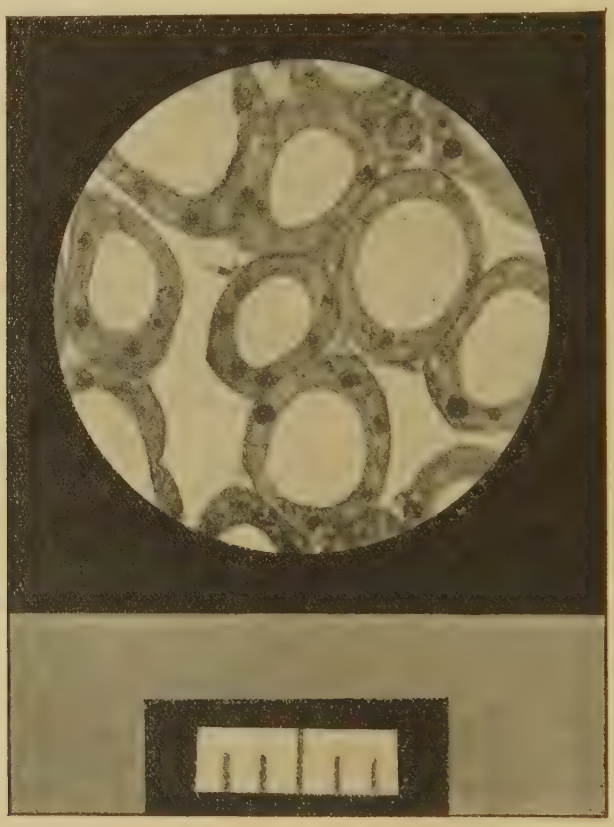


Fig. 17. — Même préparation que figure 13, même grossissement que figure 16 (Mlle Chevroton, A. Mayer et Rathery).

A. **Modifications histologiques corrélatives de variations quantitatives de la sécrétion rénale.** — 1. Polyurie. — Polyurie légère. — Les modifications sont *insulaires;* c'est-à-dire qu'un groupe de tubes est en hypersécrétion, tandis que le groupe voisin ne l'est pas. Cette alternance fonctionnelle des tubes du rein avait déjà été signalée par Heidenhain, von Wittich. Lamy, Mayer et Rathery sont revenus sur ce point en y insistant longuement, Mouriquand et Policard ont de nouveau ensuite confirmé le fait. Castaigne et Rathery avaient du reste montré la très grande fréquence de l'état par-

cellaire des lésions rénales expérimentales, fait déjà signalé par Germont, Cornil, Brault, Pettit, etc.

Les modifications constatées sont les suivantes (fig. 21) (1) :

1° *Déroulement des tubes contournés;* décollement des brosses entre elles. Sur le rein normal, les tubes contournés forment un écheveau emmêlé et la plupart d'entre eux sont coupés obliquement; au début de la sécrétion et à mesure qu'elle s'accroît, le nombre des coupes transversales nettes devient de plus en plus grand; le tube se déroule;

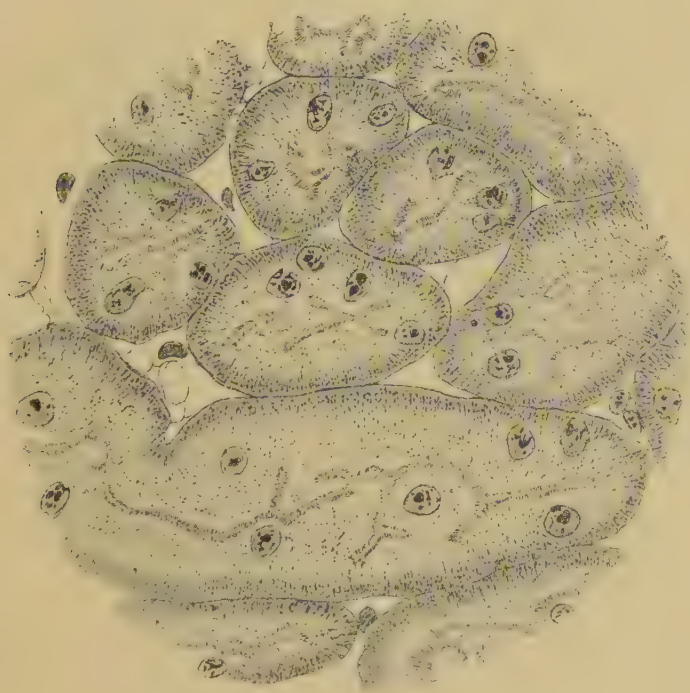


Fig. 18. — Tubes contournés de lapin normal : fixation au Van Gehuchten-Sauer. Oc. Zeiss 12 (col. hématoxyline ferrique fuschine acide); Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

2° *Apparition d'une lumière centrale* qui a tendance à devenir circulaire; il n'y a jamais aucun débris cellulaire dans la lumière du tube. Nous considérons comme altération de fixation toute production intra-canaliculaire de boules sarcodiques ou d'autres éléments;

3° *Aplatissement progressif des cellules;*

4° *Apparition dans le protoplasma d'un très grand nombre de petites vésicules localisées surtout dans la zone sus-nucléaire;*

5° *Écartement des bâtonnets de Heidenhain,* et disparition des stries rouges (coloration de Galeotti) situées normalement à la base de la cellule; ces stries sont remplacées par de fines granulations plus ou moins accolées.

(1) *Arch. anat. microscopique,* 1909, Mayer et Rathery.

Polyurie intense. — Les modifications de structures tendent à se généraliser, si la polyurie est de moyenne intensité; à côté de tubes très modi-

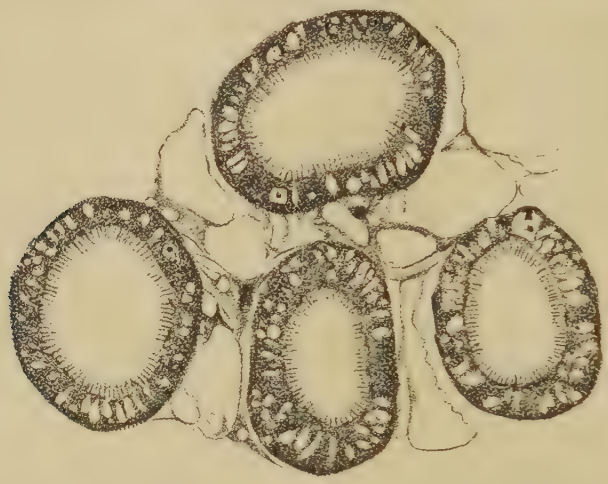


Fig. 19. — Rein du même animal (lapin) enlevé, une heure après injection de saccharose (Lamy, Mayer et Rathery).

fiés existent des tubes présentant soit l'aspect normal fermés, soit le type de polyurie légère. Par contre, si la polyurie est extrêmement marquée, les

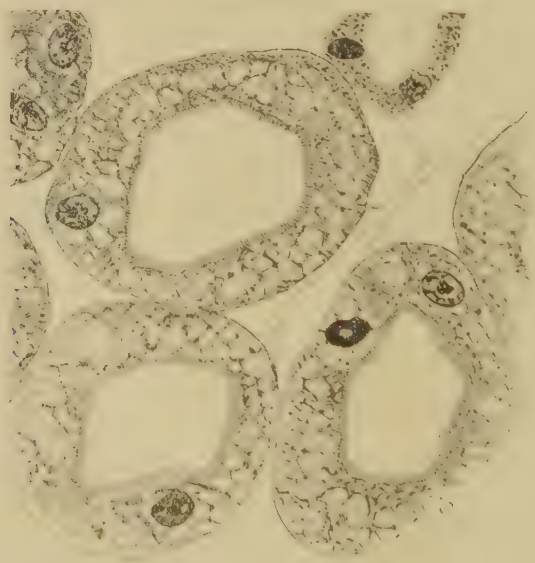


Fig. 20. — Tubes contournés de rein de lapin traité par des injections répétées de saccharose; polyurie énorme et répétée. Mêmes fixation et coloration que figure 80. Oc. Zeiss comp. 12. Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

îlots modifiés sont très nombreux; parfois même les différences de structure en îlots voisins sont minimes sur une seule coupe. Il semble donc que

si l'alternance sécrétoire existe en cas de polyurie légère et moyenne, elle fasse défaut en cas de grande polyurie.

On constate (fig. 19 et 20) :

1° Un *élargissement considérable de la lumière;*

2° Une conservation parfaite de la *bordure en brosse;* les éléments sont nettement distincts; la ligne pointillée basale se discerne facilement;

3° Un *aplatissement considérable* de la cellule qui n'est plus représentée que par une mince bande de protoplasma vaguement granuleuse parallèle à la membrane basale;

4° Le noyau se couche parallèlement à la membrane basale; il s'enrichit en chromatine, devient opaque, légèrement irrégulier;

5° Une *apparition des vacuoles* extrêmement nombreuses disséminées dans toute la cellule, la criblant de trous à la façon d'une écumoire; ces vacuoles sont souvent très volumineuses et donnent un aspect spongieux au protoplasma. On peut quelquefois voir ces vacuoles se cantonner surtout dans la zone sus-nucléaire et former là comme une ligne claire continue, étendue à tout le tube.

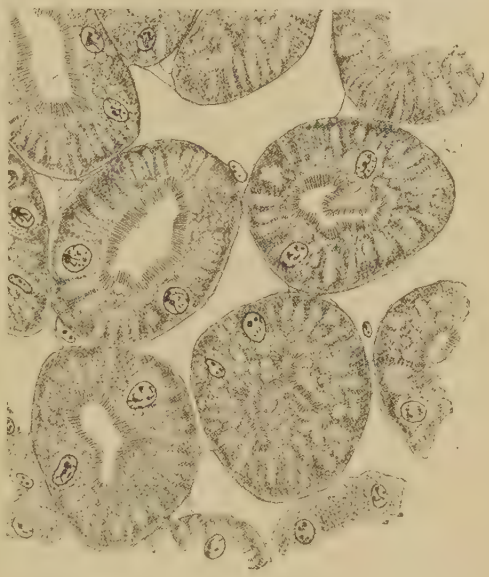


Fig. 21. — Tubes contournés de rein de lapin traité par des injections de pilocarpine : fixation au Van Ghuchtsen-Sauer. (Col. hématoxyline ferrique, fuchsine acide) ; polyurie moyenne; Oc. Zeiss comp. 12 ; Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

Nous avons pu parfois voir de petites vacuoles s'insinuer à la base des brosses qu'elles écartaient; il ne s'agissait nullement là de boules sarcodiques dilacérant la bordure; ici, la bordure restait intacte; entre deux éléments qu'elle écartait, s'immisçait une petite vacuole.

L'apparition et surtout le volume et l'abondance des vacuoles semblent être fonction de la qualité de la substance excrétée, au moins en partie.

Bial, Cuenot, Mlle Lambertenghi, Turchini, Verne, donnent à la formation des vacuoles l'explication suivante : les vacuoles se forment lorsque la pénétration d'eau dans les cellules est plus rapide que son issue; il en serait ainsi dans la diurèse caféinique, l'eau éliminée en abondance par suite de modifications circulatoires remplit la cellule rénale; les bâtonnets disparaissent et on retrouve difficilement des mitochondries éparses. Par contre, dans la diurèse par action directe sur la cellule, celle-ci laisse passer l'eau, les bâtonnets basaux sont bien alignés, la brosse est très nette.

L'aspect décrit par Verne est analogue à celui retrouvé par Mayer et Rathery chez le rat, le lapin et même le tupinambis teguixin; cependant il

estime que la brosse est peu nette. Mayer et Rathery ont toujours au contraire, dans les cellules vacuolisées, noté des brosses fort bien séparées.

6° Un *élargissement des espaces intertubulaires*. Les membranes basales des tubes contournés ne sont plus en contact et accolées comme normalement, mais séparées par des espaces clairs, de surface variable, dans lesquels on aperçoit, comme seuls éléments, quelques rares cellules étoilées assez semblables aux cellules conjonctives;

7° *Quant à la structure fine du protoplasma cellulaire*, on constate les mo-

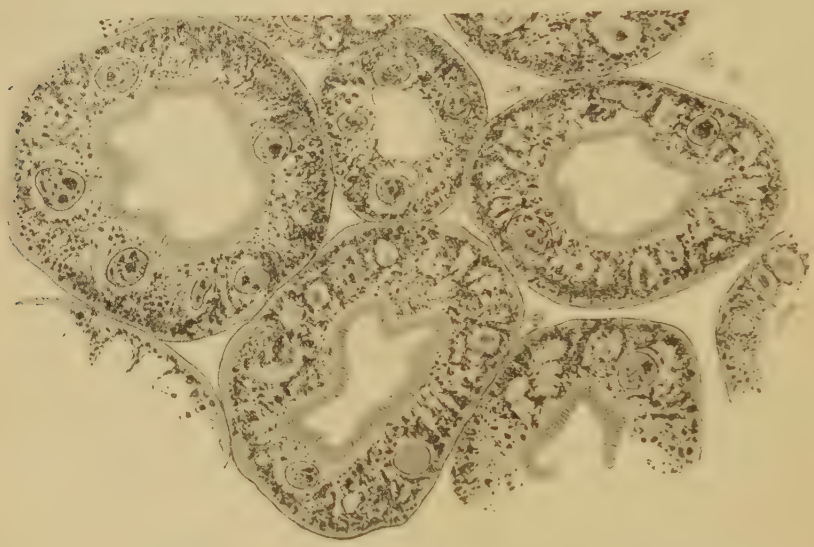


Fig. 22. — Tubes contournés de rein de lapin traité par injection intra-veineuse de phosphate de soude ; grosse polyurie. Même fixation et coloration que figure 4. Oc. Comp. Zeiss 12. Imm. hom. 1,5-1,30 (Mayer et Rathery).

dications suivantes : les bâtonnets ont disparu, les granulations fuchsinophiles sont tassées les unes contre les autres à cause des nombreuses vacuoles ; ils ont même tendance à disparaître (fig. 22).

Nous avons étudié précédemment les rapports entre les mitochondries et les grains de sécrétion d'une part, le rôle du vacuome, des grains de sécrétion et de l'appareil de Golgi de l'autre.

Polyuries répétées. — Mayer et Rathery (1) ont recherché ce que devenait la structure du rein lorsqu'on répétait un certain nombre de fois les injections de façon à obtenir des polyuries successives.

Si le rein est prélevé en pleine polyurie, aussitôt après la dernière injection de sucre, on constate un aspect semblable à celui trouvé au cours des grandes polyuries; cependant certains tubes ont un protoplasma beaucoup plus clair, sans striations de Heidenhain, avec des limites cellulaires très

(1) *Soc. biol.*, 18 juillet 1908.

nettes; on note des îlots présentant de la cytolyse protoplasmique du deuxième degré.

Si le rein est prélevé quarante-huit heures après la dernière injection de sucre, les tubes ont repris presque leur aspect normal : lumière étroite, tubes serrés les uns contre les autres, absence presque complète de grandes vacuoles. Toutefois, les stries de Heidenhain ne sont pas nettes; certains tubes présentent des figures de cytolyse. Lorsque le prélèvement est fait quinze jours ou trois semaines après la dernière injection, on constate des îlots de cytolyse du deuxième degré; les tubes sont fermés, sans vacuoles; les stries de Heidenhain n'ont pas encore reparu dans beaucoup de cellules.

« On voit donc que, dans l'ensemble, les polyuries répétées, provoquées par injections intraveineuses, semblent amener dans les cellules rénales des modifications de deux sortes : d'une part, des modifications temporaires corrélatives de la polyurie et tout à fait semblables à celles que nous avons décrites au cours des sécrétions urinaires exagérées; et, d'autre part, des modifications plus durables consistant en une modification générale de la structure cellulaire (disparition des stries de Heidenhain ; raréfaction des granulations). Nous ne saurions affirmer d'ailleurs si ces dernières modifications sont définitives. Quant aux lésions de cytolyse, nous ne sommes pas absolument autorisés à les considérer comme étant sous la dépendance de l'hypersécrétion elle-même; on sait que de semblables lésions sont produites par le passage de solutions salines de forte concentration (phénomènes dits d'osmo-nocivité) et aussi de substances toxiques provenant de la désassimilation des tissus. » (Mayer et Rathery.)

II. Anurie. — L'étude histologique du rein en cas d'anurie est très difficile à faire; il faudrait pouvoir examiner le rein d'un animal en état d'anurie réflexe. On peut priver des lapins de toute nourriture ou de toute boisson (Mayer et Rathery), ou obliger, comme Sauer, la grenouille à vivre hors de l'eau. Mais on peut se demander si, dans ces cas, des phénomènes pathologiques ne surviennent pas. Mayer et Rathery ont noté, chez le lapin privé de toute nourriture et de toute boisson, deux ordres de phénomènes :

Durant les deux premiers jours, l'urine est rare; les tubes sont fermés, les cellules hautes, les stries de Heidenhain nettes et les vacuoles manquent complètement;

Les jours suivants, surviennent des phénomènes évidemment pathologiques et on constate nettement des lésions de cytolyse (Mayer, Rathery, Schæffer).

Takaki a décrit des altérations chez les animaux privés de toute boisson.

On a essayé d'utiliser, dans le but que nous étudions, les reins des animaux hibernants (A. et R. Monti, Baroncini et Beretta, Ferrata).

Comme le fait avec raison remarquer Policard, il est difficile de tirer de ces observations chez les hibernants des conclusions valables pour les mammifères ordinaires. Le rein des animaux hibernants semble, pendant le sommeil, fonctionner comme *rein d'accumulation*; au retour de l'activité, son régime change, et il devient *rein d'élimination.*

Conclusions. — Si l'histo-physiologie de la sécrétion rénale est encore loin d'être aujourd'hui définitivement élucidée, il existe cependant toute une série de données histologiques précieuses et qui semblent maintenant définitivement admises.

Les travaux récents ont permis aussi de réfuter une série de théories basées sur des examens histologiques défectueux.

Les théories cellulaires de la sécrétion rénale peuvent être rangées en trois grands groupes :

1° La *théorie par fonte cellulaire.* — Admise autrefois par Bouillot, Altmann, Simon, Sjobriny, elle a été reprise plus récemment par Retterer et Lelièvre, Dalous et Serr. La cellule rénale desquamant, il se formerait une série de boules sarcodiques, de débris protoplasmiques, de vésicules. Cette théorie est actuellement abandonnée par tous les histologistes ; elle est manifestement basée sur des méthodes de fixation insuffisantes. Disse eut le grand tort de croire à la disparition de la brosse.

2° La *théorie n'admettant que des variations de volume* du protoplasma et de la lumière.

Cette théorie a été surtout émise par Sauer qui eut le très grand mérite de montrer ce qu'avait d'illusoire la théorie par fonte cellulaire. Les recherches de Sauer sont exactes, mais incomplètes ; avec la technique, excellente du reste mais insuffisante, qu'il employait, et surtout avec les procédés d'expérimentation dont il se servait, toute une série de modifications cellulaires lui sont demeurées inaperçues.

3° La théorie admettant à la fois *des variations de forme et de volume du protoplasma, et des variations fines de structure.*

Cette théorie aboutit aux conclusions suivantes :

a) L'alternance fonctionnelle des tubes urinifères;

b) Les variations de hauteur du protoplasma et du volume de la lumière, le tube hypersécrétant ayant un protoplasma très bas et une lumière volumineuse ;

c) La constance de la présence de la bordure en brosse à toutes les périodes de la sécrétion rénale, contrairement à ce que pensaient Disse et bien d'autres;

d) L'existence de vésicules dans le protoplasma.

Meves pense que les grains gagnent la cellule de la base à son sommet en se transformant en vésicules. Gurwitsch croit à l'existence à la base de la cellule, de grains lipoïdes et au sommet de vésicules à cristalloïdes; il se basait sur la théorie d'Overton qui admettait que les vacuoles à contenu lipoïde jouissaient de pouvoirs dissolvants considérables pour certaines substances. Trambusti pense que des vésicules peuvent se vider à l'intérieur du tube, celles-ci accolées entre elles contribueraient à former la bordure en brosse (ceci est inacceptable).

Prenant, Henschen se rangent à l'opinion de l'existence de vésicules intracellulaires; nous avons vu que les expériences de Lamy, Mayer et Rathery aboutissent aux mêmes conclusions.

e) Des *variations d'aspect dans la structure fine du protoplasma.* — Riba-

deau-Dumas admet que les filaments ergastoplasmiques s'essaiment en bâtonnets. C'est, du reste, à cette conclusion qu'ont abouti Mayer et Rathery qui décrivent un essaimage des bâtonnets en grains. Takaki est du même avis : il ne s'agit nullement là, comme l'écrit Policard, d'une réaction pathologique « surtout fréquente dans la *tuméfaction trouble* »; rien, du reste, n'est moins caractérisé que ce vieux terme de tuméfaction trouble, et, d'autre part, l'essaimage des grains est bien différent de ce que Mayer et Rathery ont décrit comme premier stade de l'homogénéisation; dans ce premier stade, les bâtonnets ont bien disparu, mais ils sont remplacés par des granulations très volumineuses et l'aspect est tout différent de celui noté sur les cellules des tubes contournés hypersécrétants.

Turchini pense que les granulations ont une origine chondrosomienne et proviennent des bâtonnets. Verne se rallie à cette opinion et croit que la forme en bâtonnet est due au passage d'un liquide aqueux à travers la cellule.

Certains auteurs, avec Gurwistch, admettent l'existence de grains ou vacuoles de ségrégation où se concentreraient les matériaux étrangers dissous. Renaut, Regaud et Policard ont retrouvé chez certains animaux ces grains de ségrégation; malheureusement, ceux-ci sont loin d'être constants dans la série animale;

f) Un élargissement des espaces intertubulaires.

Certains auteurs considèrent que les tubes contournés présentent 2 segments différents non pas tant comme structure apparente que comme fonction. Le segment le plus près de la capsule serait seul doué de propriétés sécrétantes (Suzuki). Certains partisans du rôle de réabsorption des tubes pensent que le segment le plus près des calices serait doué seul de cette propriété, l'autre jouissant seul de la propriété sécrétoire.

B. **Modifications histologiques corrélatives des variations qualitatives de la sécrétion rénale.** — La cellule sécrète l'urine, elle retire du milieu intérieur les divers matériaux qu'elle va éliminer par l'urine. Qu'on admette que la cellule rénale résorbe certaines substances filtrées par le glomérule et contenues dans les tubes, ou qu'elle les puise toutes directement dans le sang par l'intermédiaire des espaces intertubulaires; le rôle de la cellule rénale reste capital.

Il est malheureusement bien délicat d'étudier les rapports entre les sécrétions des diverses substances contenues dans l'urine et l'état morphologique de la cellule rénale.

Le mécanisme général de la sécrétion rénale comporte des phénomènes intracellulaires qu'il serait intéressant de pouvoir étudier histologiquement; on peut aborder cette étude de deux façons ; d'une part, il faudrait dissocier les divers actes de la sécrétion rénale et, tout en exagérant expérimentalement la sécrétion d'une des substances normalement contenues dans l'urine, rechercher les modifications cellulaires semblant dépendre de cette sécrétion. D'autre part, on pourrait étudier l'élimination par le rein de substances étrangères (matières colorantes). Nous allons rapidement exposer les résultats obtenus par ces deux méthodes expérimentales.

1° Modifications corrélatives a la sécrétion de substances normalement contenues dans les urines. — a) *Éliminations simultanément abondantes en eau et en cristalloïdes.* — L'injection intra-veineuse de fortes doses de sucres, de sels, d'urée, amène chez le chien et le rat des polyuries aqueuses très abondantes et une élimination notable de la substance injectée. Les figures obtenues sont analogues à celles décrites au cours des grandes polyuries.

b) *Élimination considérable d'eau, tenant peu de cristalloïdes en solution.* — On peut produire de telles éliminations en faisant ingérer à la sonde aux animaux de grandes quantités d'eau (Mayer et Rathery).

Le protoplasma cellulaire syncytial est alors très bas; les striations basales de Heidenhain sont écartées ; on ne trouve que de très rares vacuoles, la lumière du tube est large; les espaces intertubulaires sont élargis.

Il semble donc que le tube contourné joue un rôle actif dans la sécrétion de l'eau. Sobieransky pense que ces modifications peuvent s'expliquer par une résorption de l'eau par les cellules.

En tout cas, il semble bien qu'il faille abandonner aujourd'hui l'hypothèse ancienne qui attribuait au seul glomérule la propriété de sécréter l'eau de l'urine.

c) *Élimination abondante en cristalloïdes, mais pauvre en eau.* — Mayer et Rathery ont montré qu'en injectant de petites doses de sucres, de sels (sulfate, phosphate de soude, chlorure de sodium), d'urée dans les veines, l'élimination de ces substances se produit, mais l'élimination aqueuse manque. On constate dans ces cas que la lumière du canal est plus large qu'à l'état normal; elle l'est moins que dans les injections massives. Les espaces intertubulaires sont aussi bien moins dilatés. Par contre, les cellules sont *bourrées de vacuoles.*

Nous étudierons plus loin les modifications de structure propre à l'élimination de certaines substances normalement renfermées dans l'urine.

2° Modifications corrélatives a l'élimination des matières colorantes par le rein. — Cette question sera traitée dans son ensemble au chapitre concernant le mode d'élimination des colorants par le rein.

ANSE DE HENLE

L'anse de Henle, qui fait suite aux tubes contournés, descend droit dans la substance corticale, s'engage plus ou moins dans la pyramide de Malpighi, y forme une boucle et remonte dans la substance corticale pour se continuer avec les segments intermédiaires de Schweigger-Seidel.

Constitution. — L'anse de Henle présente donc à étudier une branche descendante, une boucle et une branche ascendante.

La branche descendante ou branche grêle se continue insensiblement avec le tube contourné; la diminution du diamètre extérieur du tube s'accuse insensiblement. La boucle est entièrement formée par l'anse grêle.

L'anse ascendante est constituée au début par un tube étroit, s'élargis-

sant progressivement pour se continuer avec le segment *intermédiaire*.

Cette anse est donc engagée en plein tissu conjonctif, tandis qu'en amont et en aval, tube contourné et segment intermédiaire, les espaces intertubulaires sont occupés exclusivement par les capillaires sanguins.

La longueur du segment grêle est fort variable; le facteur le plus important qui influerait sur celle-ci serait, pour Huber, le facteur embryogénique; tous les systèmes glomérulo-tubulaires d'un rein ne sont pas contemporains; les premiers formés auraient des anses plus accusées et plus longues que les derniers constitués. Peter distingue ainsi des systèmes glomérulo-tubulaires à anses courtes et à anses longues; chez l'homme, la branche grêle paraît avoir de 0 mm. 25 à 5 millimètres.

Structure. — La branche grêle et l'anse ont une structure identique; la branche ascendante a la même structure que le segment intermédiaire; nous étudierons donc ici seulement la structure de la branche grêle, reportant le lecteur, pour l'anse ascendante, à ce que nous dirons de la structure du segment intermédiaire.

La section transversale d'une anse grêle peut être facilement confondue avec celle d'un capillaire.

La membrane basale est très épaisse (Ruhle) et sans la moindre crête interne.

L'épithélium est composé de cellules claires, très plates (endothéliformes), aux limites bien nettes; le protoplasma est clair, vitreux; Sjobriny n'y signale aucune granulation; Renault et Dubreuil y ont retrouvé cependant de rares chondriomites transversaux; nous nous rangerions volontiers à cette opinion, et nous pensons qu'on peut y observer des granulations fines fuchsinophiles. Le noyau, volumineux, riche en chromatine, fait hernie dans la lumière; il renfle la cellule à ce niveau. Gross a fréquemment retrouvé de la graisse dans la cellule; elle ne semble cependant pas y être fréquente. Mulon l'a également notée, il s'agit surtout de graisse labile. Une cellule peut occuper plus de la moitié d'une coupe transversale du tube (Zimmermann); parfois, au contraire, on note un assez grand nombre de cellules sur cette coupe transversale. On ne constate ni striation basale ni bordure en brosse. La lumière n'est jamais absolument cylindrique.

L'épithélium de la branche grêle se montre toujours relativement respecté dans les néphrites aiguës (Renaut, Castaigne et Rathery); il répond probablement à une forme peu active de l'épithélium émulgent (Renaut). Certains partisans de la réabsorption tubulaire admettent que ce phénomène se produirait au niveau de la branche grêle.

SEGMENT INTERMÉDIAIRE DE SCHWEIGGER-SEIDEL

Ce segment se continue avec la branche ascendante de Henle qui possède une structure identique à lui; c'est pour cette raison que Policard réunit, à tort selon nous, ces deux parties du tube urinaire.

Ce segment décrit des flexuosités nombreuses au niveau de la couche cor-

ticale; on le considérait autrefois comme situé uniquement à la périphérie de l'écorce; il ne semble pas que son siège soit aussi exclusif (Stoerk et Huber).

Ce segment intermédiaire, contourné comme le tubulus contortus, présente comme lui des rapports intimes et immédiats avec les capillaires.

On a décrit des appendices en cæcum au segment intermédiaire (Stoerk), mais ils n'ont été que rarement retrouvés. Regaud et Policard ont signalé ce fait très intéressant que, chez les ophidiens, le segment intermédiaire présentait une structure différente chez le mâle et chez la femelle.

Structure. — Le tube est formé d'une membrane *basale* tout à fait analogue à celle des tubes contournés avec des crêtes. Cette membrane est revêtue par une seule assise de *cellules cylindriques*.

Ces cellules sont un peu moins hautes que celles du segment à bordure striée, tout en restant plus hautes que larges; Renaut les décrit comme inclinées comme les tuiles d'un toit; à l'exemple de Policard, nous avons rarement noté cet aspect; les limites cellulaires sont assez nettes au moins jusqu'au tiers inférieur de la cellule (Sjobriny).

Ces cellules ressemblent beaucoup à celles des tubes contournés; elles sont assez fragiles, tout en l'étant moins que ces dernières; comme elles, elles renferment des *bâtonnets:* ceux-ci sont cependant un peu différents de ceux des cellules des tubes contournés; mais, fait capital, elles s'en différencient par l'absence de *bordure en brosse*.

Les bâtonnets fuchsinophiles sont très nets (Heidenhain, Koulliker, Von der Stricht, Rothstein, Landauer, Sjobriny, Policard et Mawas (1), Mayer et Rathery); ils n'occupent cependant que la moitié externe de la cellule; ils sont donc *plus courts* que ceux des tubes contournés; ils seraient plus trapus (Rothstein), plus résistants aux altérations cadavériques, et présenteraient certains caractères histochimiques spéciaux [électivité plus marquée pour l'hématoxyline ferrique (Policard), électivité pour le violet de méthyle (Renaut)]. Souvent on constate également des granulations fuchsinophiles. Le noyau, très riche en chromatine, occupe le milieu de la cellule.

Quant aux enclaves, elles sont mal connues. Zimmermann a décrit dans la région basale des masses colorables en bleu noir par l'hématoxyline ferrique; les enclaves lipoïdes seraient fréquentes (Policard). Gross estime que la graisse y est abondante.

Bouin insiste sur ce fait qu'on se rend compte du rôle sécréteur du tube contourné à bordure striée mais on ignore le rôle du segment intermédiaire et de la branche large de Henle; or, il est probable qu'ils doivent posséder une fonction spéciale dans la sécrétion urinaire.

J. Azcune attribue le rôle accessoire d'élimination pour l'eau au segment à bâtonnets sans bordure striée (grenouille) (2).

Variations fonctionnelles (segment intermédiaire, branche ascendante de Henle). — Mayer et Rathery ont constaté des vacuoles au cours des polyu-

(1) *Bibl. Anat.*, XV, 1906.
(2) *Réunion biol. Barcelone*, oct. 1914.

ries provoquées et une augmentation de volume des grains fuchsinophiles, de même une certaine augmentation de volume de la lumière.

R. Heidenhain trouva dans la branche large de l'anse de Henle du carmin d'indigo; il semble que la pièce intermédiaire de Schweigger-Seidel puisse également être le siège accessoire de l'élimination des matières colorantes; la même conclusion devrait être admise, d'après les expériences de J. Courmont et André, en ce qui concerne l'élimination des corps puriques.

CANAUX COLLECTEURS

Ils s'étendent depuis le segment intermédiaire, au niveau duquel existerait, pour certains auteurs, une portion rétrécie ou col, jusqu'au sommet de la papille. Tout à fait à leur origine, ils sont logés dans le labyrinthe. Ils sont parfois, en ces points, légèrement contournés et terminés en arc (région des arcades de Peter). Issu de la réunion de deux ou trois segments intermédiaires, le tube excréteur passe dans la pyramide de Ferrein (rayon médullaire), puis pénètre dans la substance médullaire et prend le nom de *tube de Bellini* ou *tube droit.*

Au niveau de la papille, les tubes droits sont très réduits de nombre, car ils se jettent les uns dans les autres, s'ouvrant à angle aigu « suivant les lois d'une dichotomie fausse rétrograde » (Policard). Devenus canaux papillaires, ils s'ouvrent au nombre de 15 à 20 dans chaque papille (Gross), dans les calices du bassinet par autant de pores.

Structure. — Tout canal collecteur présente la même structure. Bien plus résistantes à la cadavérisation, bien plus faciles à fixer, les cellules du tube collecteur se reconnaissent aisément. La lumière du tube est large et sans aucun élément. La membrane basale est une vitrée homogène (Renaut et Dubreuil).

Les cellules sont cubiques [prismatiques au niveau des canaux papillaires (Disse, Zimmermann)]; les limites cellulaires sont bien nettes; elles apparaissent claires sans striation basale et sans bordure en brosse.

Renaut et Dubreuil distinguent dans le protoplasma cellulaire une partie périphérique, imprégnée diffusément de matières colloïdes et prenant une teinte noire enfumée de lavis d'encre de Chine avec l'acide osmique, et une partie centrale claire.

On décrit dans ce protoplasma :

a) Des filaments mitochondriaux pouvant affecter, pour Benda, la disposition en bâtonnets; retrouvé par Renaut et Dubreuil, ce dispositif se présente plutôt, pour Mayer et Rathery, sous forme de granulations très fines;

b) Des enclaves lipoïdes rares (Renaut et Dubreuil, Mulon);

c) Du glycogène; ce dernier a été retrouvé par Abeles, Ehrlich, Barfurth; en tout cas, le glycogène n'existerait dans le rein qu'au niveau des tubes collecteurs;

d) Des vacuoles colorables par le rouge neutre, siégeant surtout dans la région supranucléaire et renfermant à leur centre un grain albuminoïde de ségrégation;

e) Des enclaves signalées par Zimmermann, siégeant au voisinage du noyau et colorées en bleu par l'hématoxyline ferrique.

Le *noyau* est unique, parfois double; il existerait des variations de chromaticité entre les noyaux des cellules d'un même tube. Toutes les cellules renferment un appareil centrosomique (Disse) comprenant deux corpuscules centraux réunis par un même filament se prolongeant vers l'intérieur du protoplasma (fil interne) et vers l'extérieur jusque dans la lumière (fil externe).

Muron et Steiger ont décrit dans les tubes collecteurs, en dehors des cellules précédentes, un autre type de cellules, de forme biconcave, foncées, réduisant énergiquement l'acide osmique; elles siégeraient entre les cellules claires; J. Renaut les a dénommées cellules pyramidales. S'agit-il là de simples cellules de remplacement ou ces éléments possèdent-ils une signification glandulaire ? Cette dernière semble peu probable, comme l'a montré Steiger.

Variations fonctionnelles. — Elles paraissent à peu près nulles; les cellules des tubes collecteurs ne présentent aucune modification notable au cours des polyuries provoquées; Renaut et Dubreuil, Sauer, Baroncini et Baretta, Mayer et Rathery leur dénient toute action sécrétrice réelle. Seul Ribbert admet qu'au niveau des canaux droits se ferait une résorption des constituants de l'urine. Mayer et Rathery ont constaté parfois dans les polyuries provoquées une augmentation de volume de la lumière tubulaire, une raréfaction des fines granulations protoplasmiques et quelques vacuoles.

B. — SYSTÈME VASCULO-CONJONCTIF

Vaisseaux. —A la limite de la substance médullaire et de la substance corticale, artères et veines forment une série d'arcs dont la convexité regarde la substance corticale et y projette les vaisseaux interlobulaires, tandis que la concavité regarde la substance médullaire et y envoie les artères droites.

Les artères interlobulaires montent droit dans la substance corticale, émettant latéralement les branches afférentes du glomérule. Celles-ci (1), après avoir formé le bouquet glomérulaire, constituent l'artère efférente qui se change bientôt en un simple capillaire artériel venant contribuer à former le vaste réseau des capillaires intertubulaires. L'artère intertubulaire, parvenue à la capsule du rein, se résout en deux branches glomérulaires dont les glomérules émettent une branche artérielle efférente qui se termine par un réseau de capillaires superficiels tributaire des étoiles de Verheyen.

Les artères droites descendent dans la pyramide de Malpighi en prenant l'aspect d'une « queue de cheval » (Renaut) et se résolvent en de grands capillaires à mailles allongées dans le sens des tubes collecteurs et des anses

(1) Oberling a décrit un appareil cellulaire spécial, situé autour de l'artère afférente ; les cellules forment une gaine ou « housse ». Ces cellules interviendraient dans la régulation de la pression sanguine locale.

de Henle. Les artères droites sont remarquables par le peu de développement de leur couche musculaire.

Toutes les veines du parenchyme rénal aboutissent à la convexité de l'arc veineux situé à la base de la pyramide de Malpighi (veines interlobulaires et veines droites). Ces veines présentent des anastomoses importantes avec les veines de la circulation générale, notamment par les veines sous-capsulaires et les étoiles de Verheyen.

Les lymphatiques ne se rencontrent que le long des artères intertubulaires et dans la papille ; ils font absolument défaut entre les tubes contournés (Renaut).

Tissu conjonctif. — Le tissu conjonctif existe dans la papille et dans la tige connective centro-lobulaire de la pyramide de Ferrein. En suivant les vaisseaux interlobulaires, ce tissu conjonctif diffus s'étale à la périphérie du lobule et embrasse la capsule de Malpighi. Par contre, dans la portion moyenne du lobule formé par les tubes contournés, il n'y a pas normalement de tissu conjonctif et les tubes sont directement en rapport avec les capillaires.

Le tissu conjonctif entourant les tubes collecteurs et l'anse grêle présente des caractères très particuliers; Renaut et Dubreuil (1) ont insisté sur le type très embryonnaire qu'il revêtait même chez l'adulte. « Les cellules sont toutes, et sans exception, rhagiocrines, comme l'épreuve du rouge neutre le démontre du premier coup. »

On a constaté chez certains animaux (poissons) que le tissu rénal est entouré et parfois noyé dans du tissu lymphoïde. Verne, chez les lophobranches, retrouve ce tissu entre les canalicules urinaires. Ces amas lymphoïdes sont composés d'un tissu réticulé et d'éléments libres, et leur texture ressemble à celle de la rate (Verne, M. C. Drzewin) (2). Les éléments cellulaires sont représentés exclusivement par des mononucléaires fonctionnant comme des macrophages et des lymphocytes (Policard et Mawas-Audigé-Verne). Audigé chez certains téléostéens signale la présence de leucocytes dans la paroi des canalicules urinaires et il fait jouer à ce processus un rôle important dans la destruction des cellules rénales usées; lorsque le glomérule se développe, le tissu lymphoïde se réduit considérablement. Verne, pense que l'abondance du tissu lymphoïde est déterminée par le ralentissement de la circulation (rein à type veineux). Audigé croit que les leucocytes phagocytent les cellules rénales usées, le tissu lymphoïde serait un foyer d'érythrolyse (Policard et Mawas, Audigé, Verne).

(1) *C. R. anal. des anatomistes*, 9e réunion, Lille, 1907.

(2) *Th. Sc. nat. Paris* et *Arch. Zool. exp. et gén.*, 1911-1912; *Arch. Anat. micr.*, t. XIII.

L'URINE

Le rein, en dehors de l'acide hippurique et probablement de l'ammoniaque, ne fabrique aucune substance spécifique, comme le fait le foie pour la bile par exemple. Il ne fait qu'extraire du sang les substances qui s'y trouvent. Mais ces substances se retrouvent dans l'urine à des concentrations tout à fait différentes de celles du sang.

Cushny (1) donne le tableau comparatif suivant :

	Plasma du sang. P. 100	Urine P. 100.	Modification de la concentration dans le rein.
Eau	90-93	95	
Protéine, graisse, et autres colloïdes	7-9		
Glucose	0,1	quantités très légères	
Urée	0,03	2	60
Acide urique	0,004	0,05	12
Na	0,30	0,35	1
K	0,02	0,15	7
NH^4	0,001 (1)	0,04	40
Ca	0,008	0,015	2
Mg	0,0025	0,006	2
Cl	0,37	0,6	2
PO^4	0,009	0,15	16
SO^4	0,002	0,18	90
Créatinine	0,001 (?)	0,075	75

Ces chiffres, du reste, ne sont pas identiques à ceux donnés par tous les auteurs.

On peut admettre avec Cushny que :

L'urée, l'ammoniaque (à discuter), le phosphate et le sulfate sont fortement concentrés dans l'urine ;

(1) *The Secretion of the Urine*, 1917 et 1926

L'acide urique et le potassium sont concentrés mais à un degré moins élevé;

Le Na et le Cl sont éliminés à un pourcentage peu différent de celui du sang : en tout cas le pourcentage est variable, il peut être égal, supérieur ou inférieur à celui du plasma.

Cushny fait remarquer que le rein, en dehors des substances existant habituellement dans le sang qu'il excrète (sauf les albumines et le glucose), élimine une série d'autres substances qui pénètrent dans la circulation. Certaines substances pour Cushny passeraient surtout par la voie intestinale : fer, cuivre, zinc. D'autres, comme les lipoïdes solubles, passeraient par la bile, et les substances volatiles de préférence par les poumons (chloroforme, éther, etc.). Le rein serait ainsi doué d'un pouvoir de sélection tout particulier, même pour les substances étrangères à l'organisme et qui n'y pénètrent qu'accidentellement. Les substances à l'état colloïdal passent à travers le rein avec beaucoup plus de difficultés que les solutions vraies.

La composition de l'urine est essentiellement variable avec les aliments ingérés et l'état fonctionnel de l'organe.

On peut admettre comme composition moyenne de l'urine des 24 heures chez l'homme adulte les chiffres suivants :

	Grimbert.	Maillard (1).	Bouchez (2).
	—	—	—
Volume, homme	1200 à 1500	1810	2090
— femme	900 à 1200		
Densité	1014 à 1028		1013,4
Extrait sec	46 à 56		
Matières organiques	30 à 35		45,78
Matières minérales.	16 à 21		20,07
Azote total	12 à 15 gr.	15,87	12,51 à 15,10
Urée	26	27,64	26,87
Créatinine	0 gr. 40 à 1 gr.		2 gr. 29
Acide urique (3).	0,60	0,68	0,87
Bases puriques.		0,10	
Chlorure de sodium	12 à 14 gr.		
Acide phosphorique (P^2O^5) . .	2,60	2,19	
Acide sulfurique (SO^3) . . .	3		
Ammoniaque	0 gr. 80 à 1 gr. 10	1 gr. 11	0 gr. 87
Chaux (CaO)	0,35		
Magnésie (MgO).	0,60		

Les urines du nourrisson sont très faiblement concentrés (Lesné et Mer-

(1) Ration journalière : 121 gr. 48 protéiques, 72 gr. 87 de graisses et 578 gr. de H de C. Maillard, *J. Phys. et Path. gén.*, 1909.

(2) Régime mixte ordinaire. Bouchez, *J. Phys. et Path. gén.*, 1912.

(3) Nous signalerons que les urates représentent chez les oiseaux la forme principale des produits de la désassimilation azotée; on trouve chez la poule des chiffres de 3 gr. et de 5 gr.; chez l'oie, des chiffres de 2 gr. 95 et 3 gr. 57.

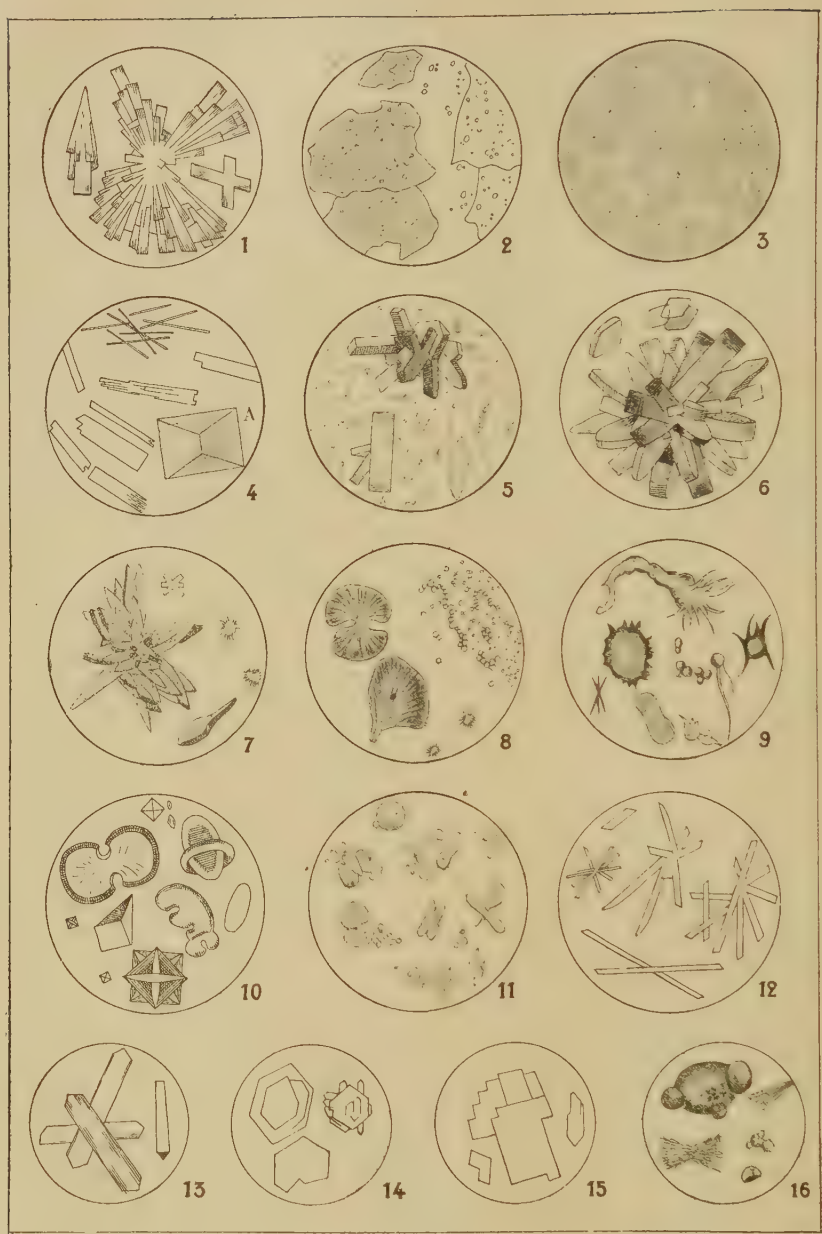


Fig. 23.

1, phosphate bicalcique ; — 2, phosphate de chaux amorphe ; — 3, phosphate tricalcique amorphe ; — 4, phosphate ammoniaco-magnésien (A) et phosphate neutre de magnésie ; — 5, acide urique ; — 6, acide urique ; — 7, acide urique ; — 8, urate de soude ; — 9, urate d'ammoniaque ; — 10, oxalate de chaux ; — 11, carbonate de chaux ; — 12, sulfate de chaux ; — 13, acide hippurique ; — 14, cystine ; — 15, cholestérine.

klen (1); Sabrazès et Fauquet (2); Chaussin; Lesné et L. Binet) (3); leur concentration est inférieure à celle du sérum sanguin, leur réaction est très acide : elles sont très pauvres en chlorure; un nourrisson au sein élimine 0,069 d'urée par jour et par kgr.; le point de congélation est voisin de 0 (0,13, 0,21, 0,41).

Résidu total (extrait sec). — On l'obtient par l'évaporation d'un volume connu d'urine, suivie d'une dessiccation à 100°

Grimbert fait remarquer que ce procédé est défectueux, le chauffage à 100° occasionnant des pertes dues à l'action des phosphates acides sur les substances azotées, et en particulier sur l'urée.

Aussi conseille-t-il de doser exactement l'urée contenue dans l'urine, puis d'évaporer à 100° 10 centimètres cubes d'urine, ce qui donne le poids de l'extrait. Ce résidu est ensuite dissous dans 10 centimètres cubes d'ean et on y dose de nouveau l'urée. Le chiffre trouvé est inférieur à la première détermination; la différence donne la perte d'urée; on l'ajoute au poids trouvé; l'extrait total est de 46 à 56 grammes par vingt-quatre heures (Grimbert) 56 gr. 16 à 85 gr. 55 (Bouchez).

Résidu fixe. — Il s'obtient par la calcination de l'extrait précédent; cette calcination amenant une perte due à la volatilisation des chlorures, Grimbert conseille d'opérer pour les chlorures comme il l'indique plus haut pour l'urée.

Le résidu fixe donne la quantité de sels minéraux : il est de 16 à 21 grammes par vingt-quatre heures.

La différence entre le résidu fixe et le résidu total donne le poids des matières organiques de l'urine; il est de 30 à 35 grammes par vingt-quatre heures (Grimbert), 16 gr. 88 à 29 gr. 60 (Bouchez).

Les cendres de l'urine sont ordinairement alcalines; si une destruction intense des tissus se produit, les éléments acides augmentent.

VALEUR DE L'EXAMEN CHIMIQUE DES URINES

Les chiffres n'ont en eux-mêmes qu'une valeur très relative.

L'examen de l'urine n'a de signification réelle que lorsqu'il se rapporte *à un régime déterminé.* Ce régime devra être suivi au moins *trois jours* avant le recueil des urines; on peut à ce moment pratiquement considérer que l'équilibre est atteint, bien qu'en réalité il ne le soit pas toujours. Lorsqu'on voudra faire des recherches précises, il faudra même, ainsi que le recommande Desgrez, faire ces analyses en série : examens quotidiens pendant 6 jours de suite de l'urine d'un sujet en équilibre nutritif et mis au même régime alimentaire.

La composition des urines varie avec l'espèce animale; chez l'homme les

(1) *Soc. Biol.*, 1901.
(2) *Soc. Biol.*, 1901.
(3) *Physiologie normale et pathologique du nourrisson*, 1921.

chlorures et l'urée constituent environ les trois quarts de la concentration moléculaire globale de l'urine; chez les herbivores on voit apparaître une quantité de carbonates alcalins principalement CO^3KH qui s'y trouvent dans une proportion comparable à celle des chlorures dans l'urine humaine; chez le cheval, la vache on trouve de grandes quantités d'hippurate de potasse. Chaussin fait remarquer que les chiffres de Boussingault, étant données les techniques d'analyses de l'époque, doivent être l'objet de certaines réserves en ce qui concerne les chiffres de lactate et d'hippurate. Dans l'urine de cheval on dose pour 1.000 gr., 10 gr. 82 de carbonate de chaux et 4 gr. 16 de carbonate de magnésie.

Concentration moléculaire. — La concentration moléculaire des urines peut être déterminée par le point de congélation. Le Δ du sang est presque constant à — 0°,56, tandis que le Δ de l'urine varie de — 1°,30 à — 2°,20. On a constaté des cas où Δ = — 5° (1) et d'autres où Δ n'arrivait qu'à — 0°,075. La concentration de l'urine des herbivores indigènes oscille autour de — 2° celle du chameau dépasse — 4°, chez les petites chèvres du Sénégal Chaussin a constaté — 4°,6. Les urines du nourrisson ont une concentration inférieure à celle du sérum sanguin (Lesné et Merklen). Le même fait se retrouve chez le porc en sevrage et le veau allaité par sa mère (Chaussin).

Densité. — La densité moyenne est de 1015 à 1022 à 15°, mais il existe des variations considérables. Chez l'enfant la densité est de 1003 à 1006.

Résistance électrique, conductibilité électrique. — Bromberg, Grunbaum, sous le nom d'index *hemo rénal* étudient au moyen de la résistance électrique, la concentration normale des substances anorganiques dans l'urine par rapport au sang (sérum pour Grunbaum) : une modification de cet index dénoterait une altération rénale.

Tension superficielle. — La tension superficielle des urines a été étudiée par Hay, Cluzet et Frenkel, Chauffard et Gouraud, Beddard et Pembrez, Gares, Billard et Dieulafé, Martin, Amann, W. Donnan et P. Donnan, Lyon-Caen, etc.

Cluzet et Frenkel utilisent 3 procédés : fleur de soufre, tube capillaire, compte-gouttes.

L'urine a toujours une tension superficielle inférieure à celle de l'eau distillée. Chez l'homme cette tension peut être considérée comme supérieure à 900, la tension superficielle de l'eau distillée étant de 1000 (méthode de la pipette et des gouttes); chez le chien la tension superficielle est supérieure à 950 (Lyon-Caen).

Les différentes actions physiologiques (sommeil, digestion, travail, repas), ne semblent pas modifier cette valeur d'une façon appréciable.

Si l'urine a une tension superficielle plus basse, cela tient à la présence

(1) Chaussin donne le chiffre de 3° comme la limite extrême chez l'homme normal, dans les climats tempérés.

soit de sels biliaires, soit de peptones. Les seules causes d'erreur résident dans la présence d'alcool ou d'acide urochloralique (Lyon-Caen).

ÉTUDE DES DIFFÉRENTS CORPS CHIMIQUES CONTENUS DANS L'URINE NORMALE. LEURS VARIATIONS PHYSIOLOGIQUES.

V. Halliburton, Desgrez divisent les parties constituantes de l'urine de la façon suivante :

1° *Urée et substances analogues :* urée, acide urique, allantoïne, acide oxalurique, xanthine, guanine, créatine, créatinine, acide sulfocyanique.

2° *Corps gras et autres substances non azotées :* acides gras de la série $C^nH^{2n}O^2$, acides oxalique, lactique et glycéro-phosphorique et de faibles quantités de substances hydrocarbonées.

3° *Substances aromatiques :* éthers sulfuriques du phénol, du crésol, de la pyrocatéchine, des dérivés sulfuriques de l'indoxyle et du scatoxyle ; l'acide hippurique et oxyacides aromatiques.

4° *Substances minérales :* chlorure de sodium, de potassium, de magnésium, de calcium ; sulfate de potasse, phosphates de soude, de chaux et de magnésie, acide silicique, carbonate de chaux, sels ammoniacaux.

5° *Gaz :* oxygène, azote et acide carbonique.

L'urine renferme encore une série de corps (glycocolle, alanine, dérivés conjugués de l'acide glycuronique, etc.), constituant l'indosé organique urinaire.

Nous étudierons successivement :

1° Les substances organiques;

2° Les éléments minéraux;

3° Les rapports urologiques.

A. — *SUBSTANCES ORGANIQUES*

I. — SUBSTANCES AZOTÉES

On doit distinguer :

a) La quantité d'azote éliminée dans les 24 heures : azote total.

b) Les différents éléments organiques composant cet azote total.

AZOTE TOTAL

Chez l'adulte normal, l'apport alimentaire d'azote et l'excrétion se balancent très exactement et le chiffre de l'azote urinaire oscille chez un homme de 65 kgr. entre 12 et 15 grammes par jour (Hugounenq). Bouchez a

cherché sur l'urine d'un même individu l'influence des différents régimes.

Régime ordinaire	12,51 à 15,10
Régime lacté	11,33 à 14,58
— mixte très carné	18 à 20,32
Jeûne total	6,13 à 10,41
Alimentation insuffisante	11,68
Régime riche en H de C.	16,29

Pour connaître la quantité de matières albuminoïdes élaborées dans l'organisme dans les 24 heures, il suffit de multiplier le chiffre d'azote total des 24 heures par 6,45 (Gérard), 6,74 (Desgrez).

Variations physiologiques. — Considéré isolément le chiffre d'Az total n'a pas grande signification. Il devient intéressant à connaître quand on est renseigné sur la quantité d'Az apportée par la ration alimentaire, l'azote des protéiques désassimilés n'ayant d'autre voie d'élimination que l'urine; cependant l'homme adulte en élimine une quantité très petite (quelques centigrammes tout au plus) dans la sueur, les desquamations épidermiques, les poils et les ongles.

La quantité d'Az éliminée par les fèces par rapport à celle passant par les urines, dépend beaucoup de la qualité de l'aliment ingéré et de la plus ou moins grande difficulté d'attaque dans l'intestin, phénomène qui atteint son extrême limite chez l'herbivore. Tandis que l'homme élimine, en moyenne par les excréments 19,5 d'Az et par les urines, environ dix fois plus, un cheval en perd chaque jour par les fèces 50 grammes et par les urines de 70 à 100 grammes, soit à peine le double.

Le chiffre d'azote total revêt par contre une grande importance, si on l'étudie par rapport aux différents éléments organiques qui le constituent.

Étude des différents corps constituants de l'azote total. — On peut admettre que sur 100 parties d'Az total on peut compter :

	Bouchez et Lambling.	Maillard.
Dans l'urée	82,3	81,29
Dans l'ammoniaque	5,5	5,73
Dans la créatinine	4,4	»
Dans l'acide urique	1,6	1,4
Dans les bases puriques	0,1	0,22
Dans les matières azotées non dosées	6,1	»
Dans les matières azotées non dosées augmentées de créatinine	10,5	11,1

Urée. - L'urée est toujours présente dans l'urine, et toujours en état de concentration plus élevée que dans le plasma; notons que l'Az de l'urée

représente 52,55 p. 100 de l'Az total non protéique du plasma (1), tandis que dans l'urine l'urée constitue plus de 80 p. 100 de l'Az total.

Dans l'urine humaine, l'urée s'élève à peine au-dessus de 4 p. 100, mais chez le carnivore elle peut atteindre plus de 10 p. 100, le rein élevant sa concentration plus de cent fois.

Chez les oiseaux, l'acide urique tient dans l'urine la place de l'urée dans celles des mammifères.

Variations physiologiques. — La quantité d'urée éliminée par un individu normal varie :

1° *Avec le régime donné.* — Il est bien certain que le chiffre d'urée trouvé dans l'urine n'a d'importance que par rapport à la quantité d'albuminoïdes ingérés.

Régime mixte ordinaire. — Le chiffre éliminé est de 26 grammes en vingt-quatre heures, soit 0 gr. 40 par kilogramme du poids; l'azote de l'urée représente 82 à 83 p. 100 de l'azote total (Bouchez).

Régime lacté. — On trouve 28 grammes d'urée; l'urée représente 91 p. 100 de l'azote total (Bouchez).

Régime mixte fortement carné. — L'urée s'élève à 32 ou 35 grammes : l'urée représente 80 à 81 p. 100 de l'azote total.

Régime du jeûne total. — L'urée atteint 11 à 19 grammes et 87 à 88 p. 100 de l'azote total, puis cette quantité va en diminuant au fur et à mesure que le jeûne se prolonge. Brugsch observant le jeûneur Succi a vu la proportion d'urée s'abaisser jusqu'à ne plus représenter que 60 p. 100 de l'azote total.

La quantité d'urée éliminée dépend de la quantité d'albuminoïde ingérée. Cependant, parfois, comme dans le jeûne, l'urée excrétée peut provenir de la désassimilation des substances protéiques des tissus de l'organisme; d'autre part, en cas de suralimentation azotée, il y aurait excès de recette sur la dépense, mais cet excès est de courte durée et valable seulement pour le court laps de temps dont l'organisme a besoin pour rétablir l'équilibre azoté.

La fixité du taux de l'urée chez l'adulte normal soumis à un régime alimentaire invariable n'a lieu qu'à partir du troisième jour du régime (G. Leven, H. Moreigne et Dehon); à ce moment, le taux de l'urée reste constant.

L'urée augmente après les deux repas les plus copieux de la journée pour atteindre son maximum cinq à six heures après; elle diminue ensuite et passe par un minimum au matin.

2° *Avec l'âge.* — Le chiffre absolu d'urée est moindre chez l'enfant que chez l'adulte; mais la proportion par kilogramme serait plus élevée,

Pour Barral :

Enfants de 4 ans.	0 gr. 90
— de 6 ans.	0 gr. 893
— de 12 ans.	0 gr. 572
— de 14 ans.	0 gr. 43

(1) D'après Widal et Laudat l'Az de l'urée représenterait 52,55 p. 100 et l'azote résiduel, 47,55 p. 100 de l'azote total du plasma.

Pour Parrot et Robin, les urines du nourrisson renferment une proportion moindre d'urée : 0 gr. 23 par kilogramme de poids.

Chez le vieillard (soixante-dix ans) à un régime mixte, l'urée atteint le chiffre de 14 gr. 40 par vingt-quatre heures et 0,23 par kilogramme.

3° *Avec les boissons ingérées.* — On a dit que l'élimination de l'urée était accrue peu après l'ingestion abondante de boissons, mais le fait est loin d'être admis par tous.

4° *Avec l'exercice musculaire.* — Pflüger estime qu'il y aurait alors une augmentation de l'urée; la plupart des auteurs estiment que le travail musculaire n'a qu'une influence insignifiante.

Ammoniaque. — L'ammoniaque existe dans l'urine, en bien plus grande quantité que dans le sang. Nous verrons que, d'après les récents travaux de Nash et Benedict, d'Ambard et Schmid, l'ammoniaque se forme dans le rein lui-même, la petite quantité d'ammoniaque qu'on trouve dans la circulation générale n'étant qu'un reste d'ammoniaque échappé à la résorption rénale.

Variations physiologiques. — La quantité d'ammoniaque éliminée par jour est de 0 gr. 60 à 0 gr. 70, 0 gr. 90, pour d'autres auteurs; l'azote ammoniacal constitue environ de 2 à 6 p. 100 de l'azote total.

Pour connaître l'azote ammoniacal, il suffit de multiplier le chiffre d'ammoniaque obtenu par dosage par 0,823.

Influence de l'âge. — Le rapport de l'azote ammoniacal à l'azote total serait plus élevé chez l'enfant.

Influence du régime. — Bouchez a montré les variations suivantes :

Régime lacté	0,70 à 0,80
Régime fortement carné	1,20 à 1,67
Régime mixte ordinaire	0,87 à 0,96
Jeûne total	0,87 à 0,96 (1)

L'ammoniaque urinaire provient donc en partie de l'alimentation, mais en très faible partie.

Variations horaires. — L'excrétion ammoniacale est élevée le matin, devient minime entre 11 heures et 3 heures, puis s'élève et reste à peu près constante jusqu'à 2 heures du matin (Camerer).

Corps puriques. — On rencontre dans l'urine humaine, une série de dérivés puriques, les uns normalement, les autres anormalement. Ce sont, pour la plus grande partie du moins, des produits du métabolisme des substances protéiques nucléaires : les nucléo-protéines.

En les recherchant sur des centaines de litres d'urine, Krauger et Salomon ont pu caractériser toute une série de composés puriques n'existant dans l'urine quotidienne qu'à l'état de bases impondérables.

(1) L'élimination de l'ammoniaque n'augmente dans le jeûne que secondairement; elle commence par s'abaisser.

Parmi les composés puriques, ceux dont il peut être intéressant de suivre l'excrétion sont la xanthine, l'hypoxanthine et surtout l'acide urique. L'acide urique est dans l'urine à un plus haut degré de concentration que dans le sang.

On dose dans l'urine séparément l'acide urique d'une part, et l'ensemble des composés xantho-uriques de l'autre.

Chez les oiseaux l'acide urique existe en quantité très abondante : 66 à 70 p. 100 de l'azote total.

Chez le chien, le chat, le lapin, le porc, le bœuf et chez les singes supérieurs, l'acide urique apparaît en très grande partie sous forme d'allantoïne, pour une petite fraction seulement à l'état d'acide urique (Wiechowski). L'allantoïne administrée à un chien se retrouve en totalité dans l'urine. Cette transformation de l'acide urique en allantoïne n'existe ni chez l'homme, ni chez les singes supérieurs, ni même chez une race particulière de chiens, la dalmatienne (Benedict).

L'allantoïne est donc chez le chien, contrairement à ce qui existe chez l'homme, le terme de l'oxydation des purines.

Stendel et Suzumi, faisant égale à 100 la somme azote des purines + azote de l'allantoïne, trouvent les répartitions suivantes dans l'urine des mammifères :

	Az. d'allantoïne.	Az. ac. urique.	Az. des oxypurines.
Homme	2	9	8
Chien	9,7	1,9	1,3
Cheval	8,8	1,2	0,5
Cobaye	9,1	6	2,7

Ch. Kayser et Eliane, Le Breton ont montré qu'en faisant varier le régime, on peut obtenir des modifications nettes dans la teneur de l'urine en ces différents corps : chez le chien, l'urine normale renferme souvent plus d'oxypurines que d'acide urique.

Élimination moyenne. — Un adulte élimine en vingt-quatre heures 0 gr. 70 de bases puriques, dont 0 gr. 58 d'acide urique et 0 gr. 12 de bases xanthiques exprimées en acide urique.

Pour Maillard, on noterait 0 gr. 68 d'acide urique.

Denigès donne pour les bases xanthiques : 0,10 à 0,20, et E. Gérard 0,08 à 0,12.

Le rapport de l'azote urique à l'azote total est 1,57 p. 100 (Yvon et Michel) ; le rapport de l'acide urique à l'urée est en moyenne 2,5 p. 100.

Variations physiologiques. Age. — Par rapport au kilogramme corporel, pour l'acide urique, on note :

Chez l'adulte	0,0085
De 10 à 15 ans	0,010
De 5 à 10 ans	0,012
De 15 mois à 5 ans	0,014

La quantité d'acide urique excrétée est donc un peu plus élevée chez l'enfant que chez l'adulte.

Alimentation. — Le régime alimentaire a une grosse influence sur l'excrétion des corps alloxuriques.

Voici les chiffres donnés par Bouchez :

	Acide urique.	Purines.
Régime mixte ordinaire	0,58	0,10
Régime lacté	0,30 à 0,31	0,028 à 0,3
Régime mixte fortement carné . .	0,82 à 0,98	0,05 à 0,09
Jeûne	0,35 à 0,49	0,025 à 0,03

Nous conclurons qu'un régime fortement carné augmente l'excrétion d'acide urique ; d'autre part, qu'un régime très pauvre en purines abaisse l'excrétion d'acide urique à un minimum (purines endogènes).

L'excrétion maxima a lieu après le principal repas de midi pour diminuer et devenir minima pendant la nuit.

Ch. Kayser et Mlle E. Le Breton ont montré qu'à la suite d'une forte diurèse on pouvait, mais inconstamment, voir survenir une augmentation relative des oxypurines. Ces dernières, contrairement à ce que pensent Camus et Gournay, ne causent pas la polyurie, « ils auraient pris l'effet pour la cause ».

État de l'acide urique dans l'urine. — L'acide urique se retrouve dans l'urine en partie à l'état d'acide urique libre, en partie à l'état d'urates dont les proportions relatives dépendent de l'acidité ionique du milieu. Pour Henderson et Spiro, pour une acidité ionique moyenne ($C_H = 30 \times 10^{-7}$), le rapport entre l'acide libre et l'urate est de $\frac{73}{27}$ et il s'élève à $\frac{97}{3}$ quand l'urine est très acide ($C_H = 300 \times 10^{-7}$).

Lambling fait remarquer que « la solubilité de l'acide urique et des urates dans le milieu aqueux et salin offert par l'urine est telle que ces deux corps ne devraient pas rester dissous ». Il y a donc des facteurs qui interviennent pour favoriser la dissolution de ces corps ; parmi ces facteurs il semble qu'on puisse faire entrer en jeu : *a*) la richesse en colloïdes des urines (Klemperer, Zoja, Lichtwitz) ; *b*) le phosphate disodique ; le phosphate monosodique aurait l'effet inverse ; *c*) l'urochrome (Lichtwitz) ; il empêcherait la précipitation de l'acide urique par le phosphate monosodique.

Le fait qu'une urine fournit des sédiments uriques après l'émission par refroidissement n'indique pas nécessairement que l'acide urique soit en plus grande abondance, mais qu'il est en imminence de précipitation. Toute accentuation de l'acidité urinaire augmente la tendance à la précipitation ; toute altération de cette acidité rend l'urine apte à dissoudre de plus grandes quantités d'acide urique. Une urine acide renferme peu de phosphate disodique. Or ces derniers favorisent la solubilité de l'acide urique.

Créatine et créatinine. — La créatine est une substance cristallisée, soluble dans l'eau, dont on trouve de petites quantités dans l'urine humaine. La créatine tire son origine en partie de l'alimentation, en partie de l'albumine des tissus. On la trouve en abondance dans le muscle ; elle semble bien être un produit de l'activité musculaire « en entendant par là non la contraction mais l'état de tonus plus ou moins accentué du muscle (Pekelharing et Van Hoogenhuize) (1)». Le foie paraît jouer un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine. Il est possible que le rein puisse former de la créatinine aux dépens de la créatine (Gottlieb et Slangassinger (2), Rothmann, Scaffidi (3), Schaffer, Myers (4), Max Burger, Machwitz).

La créatine ne se trouve pas dans l'urine normale, du moins elle n'y existe qu'à l'état de traces. W. C. Rose chez l'enfant a signalé sa présence jusqu'à l'âge de 14 ou 15 ans. Deffins en a retrouvé chez des nourrissons; chez l'adulte on ne constaterait de créatine qu'à la suite d'une alimentation très riche en viande et d'une ingestion de créatine.

On la retrouverait par contre dans l'inanition (N. Paton, Benedict et Diefendorf) (5), dans le jeûne hydrocarboné, dans l'acidose et chez certains diabétiques (Van Hoogenhuyze et Verploegh, Rathery, Binet et Deffins) (6), chez les tuberculeux cachectiques et les cirrhotiques.

La créatinine, anhydride de la créatine, existe seule dans l'urine normale. On a dit (Gérard) que la transformation de la créatine en créatinine se faisait dans le rein au moyen d'un ferment soluble; mais le mécanisme de cette transformation est encore mal connu et le foie paraît jouer un rôle important dans la transformation de la créatine en créatinine.

Variations physiologiques. — Folin a trouvé le chiffre de 20 milligrammes par kilogramme chez les personnes moyennement grasses et 25 milligrammes chez les maigres; cela fait de 1 gr. 30 à 2 gr. par 24 heures.

Chez la femme on peut admettre le chiffre de 13 milligrammes et chez le nourrisson de 2 milligrammes par kilogramme de poids corporel.

Pour Folin, la quantité de créatinine éliminée chez un individu donné quotidiennement est *très fixe* et indépendante de la quantité d'azote ingérée ou *éliminée,* pourvu que le sujet ne prenne pas de viande.

Le chiffre de créatinine excrétée est remarquablement *fixe* (Verploegh et van Hoogenhuyzc) pour chaque individu ; on ne constate que des variations de 15 à 20 centigrammes ; elle peut, par contre, varier d'un individu à l'autre.

Bouchez a cependant noté des variations assez importantes de la créatinine avec des régimes différents chez un même sujet :

(1) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1910.
(2) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1907.
(3) *Arch. di fisiologia*, 1915 ; *Arch. ital. biol.*, 1913-1914.
(4) *Am. Journ. of med. Sc.*, 1910.
(5) *Zeitschrift f. Phys. Chem.*, 1905-1908.
(6) *Soc. med. hôp.*, août 1914 ; *Paris médical*, 1919 ; *Thèse de Deffins*, Paris, 1919.

Régime mixte ordinaire.	2 gr. 00 à 2 gr. 43
Régime lacté.	1 gr. 01 à 1 gr. 12
Régime fortement carné.	1 gr. 80 à 2 gr. 56
Jeûne	1 gr. 85 à 0 gr. 49

En ce qui concerne le travail musculaire, il ne semble pas avoir d'influence pour Verploegh et van Hoogenhuyze.

Acide hippurique. — L'acide hippurique ou benzoylglycocolle abonde dans les urines des herbivores (150 grammes chez le bœuf), on en trouve de petites quantités dans l'urine humaine.

L'homme adulte élimine par jour 0 gr. 50 à 1 gr. 30 d'acide hippurique.

La quantité d'acide hippurique augmente avec le régime végétarien et avec la qualité des aliments ; ceux qui sont susceptibles de donner comme produit de dédoublement de l'acide benzoïque augmentent l'acide hippurique.

L'ingestion de cerises, fraises, raisin fait diminuer l'excrétion d'acide urique et augmenter celle de l'acide hippurique.

Valeur séméiologique. — L'acide hippurique prend naissance dans le rein comme conséquence d'un phénomène de synthèse par déshydratation.

Bunge et Schmiedeberg ont montré que chez le chien, le lieu de formation de l'acide hippurique est le rein. Abelous et Ribaut découvrent qu'il s'agirait là de l'effet d'une diastase ; l'acide benzoïque ingéré reparaît dans l'urine à l'état d'acide hippurique (Woehler) ; il s'unit au glycocolle pour former par déshydratation de l'acide hippurique.

Acides aminés. — Les acides aminés sont des produits de dédoublement par hydrolyse des substances albuminoïdes. La molécule des protéiques est essentiellement constituée par une association d'acides aminés. Ces acides, par le processus de la désamination, perdent ensuite leur azote sous forme d'ammoniaque et ne sont plus représentés que par de simples acides gras. A cet état, ils sont ensuite transformés en eau et en CO^2, ou bien ils servent à la production d'hydrates de carbone et peut-être de graisse.

La recherche de ces acides aminés dans l'urine présente un grand intérêt, car elle peut fournir des renseignements très importants sur le métabolisme des albuminoïdes dans l'organisme.

On peut utiliser pour doser les acides aminés deux types de méthodes :

1° La méthode de dosage global;

2° La méthode de dosage des acides aminés étudiés isolément.

Dosage global des acides aminés. — Les méthodes de dosage sont nombreuses (Soerensen, Lematte, Jaeger et Bournigault, Van Slyke) ; Lanzenberg conclut qu'elles sont toutes approximatives, seule celle de Van Slyke donnerait des chiffres se rapprochant de la réalité.

Une objection importante qu'on peut encore faire à ces méthodes, c'est qu'elles ne dosent pas *tous* les acides aminés; d'autre part, elles donnent la quantité d'azote aminé sans indiquer la quantité réelle des acides aminés,

la constitution de ces derniers, leur teneur en azote n'étant pas uniforme.

Retrouve-t-on des acides aminés dans l'urine normale ?

Forssner et Œhler, Arthus nient leur existence.

Henriques et Malfatti ont toujours trouvé des acides aminés. Frey donne le chiffre de 2 à 4,5 p. 100 de l'azote totale (20 à 50 cgr. d'azote aminé); 1 à 5 p. 100 pour Masuda, 1 à 3,5 p. 100 pour H. Labbé. M. Labbé et Bith donnent le chiffre 0,05 à 0,20 d'acides aminés; Bith, dans sa thèse, admet comme chiffre normal 0,05 à 0,35 cgr. par jour, ce qui, par rapport à l'azote total, donne 0,50 à 3 p. 100.

« L'amino-acidurie physiologique est surtout d'origine exogène et varie avec la richesse en albumine de l'alimentation » (Bith).

Masuda, avec l'alimentation carnée, donne le chiffre de 3 à 5 p. 100.

Dosage des acides aminés étudiés isolément. — Ces méthodes sont plus rigoureuses et doivent donner théoriquement des résultats plus intéressants, malheureusement l'étude isolée des acides aminés dans l'urine n'a fait l'objet que d'un nombre restreint de travaux.

On a pu isoler dans l'urine la phénylalanine, la tyrosine, le glycocolle (Embden et Reese, Abderhalden et Bergell), l'alanine (Abderhalden), la valine, la leucine, l'acide glutamique (Wohlgemuth), la lysine (Lœwy et Neuberg), l'ornithine (Lœwy et Neuberg), l'arginine (Lœwy et Neuberg, Wohlgemuth), la cystine.

La cystine existerait dans l'urine normale de l'homme au taux de 0,01 à 0,02 par 24 heures (Chabrié n'en a pas trouvé traces). A l'état pathologique on signale une véritable cystinurie (Desmoulières).

II. — SUBSTANCES ORGANIQUES NON AZOTÉES

1° ***Acide oxalique.*** — L'acide oxalique peut manifester sa présence par l'existence de cristaux d'oxalate de chaux; mais on ne peut nullement conclure de la quantité de ceux-ci à la quantité totale réelle d'acide oxalique; la précipitation de ces cristaux dépendant d'autres conditions (Hélène Baldwin, Albahary). Cependant, quand un sédiment riche en oxalate coïncide avec une forte acidité de l'urine, on pourrait, pour Albahary, admettre un excès de ce sel.

L'oxalurie normale ne dépasse guère 1 cgr. 5 à 2 cgr. par 24 heures (Autenrieth et Barth). Le rapport $\frac{\text{ac. oxalique sang}}{\text{ac. oxalique urine}}$ est de $\frac{1}{2}$. Lecœur, Albahary ont montré l'existence d'une oxalurie alimentaire déjà décrite par Bouchardat, Essbach; certains aliments comme les asperges, les haricots verts, les épinards, le cacao, le thé, augmentent l'acide oxalique urinaire. Il en serait de même de l'alimentation carnée exclusive (Salkowski).

2° *Glucose et hydrates de carbone.* — **Existe-t-il des hydrates de carbone dans l'urine normale?** — Lespiau, Brucke ont signalé, il y a longtemps, que l'urine normale contient des substances réductrices. Boudeille a plus récem-

ment de nouveau confirmé ces faits. Fluckiger, estimant ces substances en glycose, admet que le chiffre des hydrates de carbone urinaires oscille entre 1 gr. 50 et 2 gr. 50 par litre; Salkowski donne le chiffre de 2 gr. 50 à 5 gr. par litre, Munk 1 gr. 6 à 4 gr. 7, Moritz 1 gr. 7. Gilbert et Baudouin ont repris cette question, en se servant de la défécation des urines par le réactif de Patein, afin d'éliminer la créatinine et l'acide urique, et en opérant le dosage par la méthode de Mohr-Bertrand; ils concluent, avec Donzé et Lambling, Schondorff, que l'urine normale contient une petite quantité d'hydrates de carbone. Ces hydrates de carbone sont complexes; « il serait tout à fait inexact de n'y voir que du glucose. L'acide glycuronique, les pentoses en font certainement partie... »; la plus grande part semble même revenir aux pentoses. Les chiffres trouvés oscillent entre 0 gr. 13 à 1 gr. 08 au litre ou 0 gr. 25 à 1 gr. 24 par 24 heures; la moyenne émise en 24 heures était de 66 cgr.

Bernier conclut d'un travail documenté que l'acide glycuronique est un élément normal de l'urine; les conjugués de l'acide glycuronique expliqueraient la déviation faiblement lévogyre de cette urine; il le recherche par la formation de glycurosazone et le réactif de Tollens modifié. Le glucose n'existerait pas au contraire dans l'urine normale, seul le saccharose y serait constamment décelable ; le glucose qu'on y retrouve serait dû à un dédoublement du saccharose au cours des traitements chimiques.

Stanley Benedict estime que normalement on retrouve du sucre dans les urines, environ 1 gr., quantité variable avec le régime; aussi estime-t-il qu'on ne doit pas parler de glycosurie en cas d'augmentation de sucre urinaire mais de glycurésie.

Neuwirth (2) admet qu'il existe dans l'urine normale, des substances qui réduisent les divers réactifs du sucre, en moyenne 941 mgr. par jour; 51 à 86 p. 100 de sucre n'est pas fermenté par la levure. Greenwald, Gross et Samet (3) concluent : « Les sucres excrétés dans l'urine normale proviennent des H de C difficilement assimilables et de substances réductrices dérivées des protéines alimentaires ou des protéines endogènes. La nature des premiers dépend de l'alimentation; il peut comprendre du lactose (lait), des pentoses (fruits), des sucres caramélisés et des dextrines, le chiffre total est peu élevé. La moitié au moins du sucre de l'urine provient des protéines alimentaires ou endogènes dont la désintégration aboutit probablement à des pentoses. » Chez les sujets normaux, jamais l'urine ne contiendrait de glucose. Blatherwick, Bell, Hill et Long (4) estiment que deux points sont acquis : la source principale du sucre fermentescible de l'urine résulte du métabolisme de H de C. Pour Folin, il n'y aurait, contrairement à Benedict, aucune relation entre l'excrétion du sucre non fermentescible urinaire et le métabolisme des H de C. Le deuxième point qui semble démontré c'est que des substances réductrices non fermentescibles dérivent du métabolisme

(1) *Th. Lausanne.*
(2) *Biol. Chim.*, 1927.
(3) *Bol. Chim.*, 1924-25, 401.
(4) *Biol. Chim.*, nov. 1927, LXVI.

des matières protéiques. Cependant avec un régime constant en protéine, on constate de légères variations de l'excrétion de ce sucre non fermentescible.

Carbone urinaire total. — Le dosage du carbone urinaire total se fait par la méthode de Desgrez.

L'adulte excrète 10 à 12 gr. de carbone par litre ; l'urine de l'enfant en renferme une proportion légèrement inférieure. Desgrez a montré que durant les diverses émissions de la journée, on ne constate que de faibles variations. Chapelle pense que, pendant la digestion, le carbone éliminé augmente légèrement.

L'étude du carbone total urinaire présente un grand intérêt. Le carbone total comprend : 1° le carbone correspondant au glucose urinaire (1 gr. de glucose correspond à 0,363 de carbone) ; 2° le carbone de l'urée et autres composés azotés de l'urine (on multiplie le chiffre d'azote total par 0,8) ; 3° le carbone non azoté « non dosé organique ».

Sous le nom de *dyscarbonurie* proposé par Nicloux, Bickel et Kauffmann-Cosla étudient chez les diabétiques une forme d'élimination urinaire du carbone qui n'est pas le glucose lui-même mais provient de sa dégradation.

III. — INDOSÉ URINAIRE ORGANIQUE

On entend sous le nom d'indosé urinaire ou de matières extractives urinaires « l'ensemble des substances connues qui constituent la différence entre le poids total des matières organiques et la somme des poids des matières organiques dosées ».

Cet indosé sera essentiellement variable suivant les auteurs et la grandeur de cet indosé deviendra de moins en moins forte à mesure qu'on arrivera à connaître et à doser les différentes substances organiques contenues dans l'urine.

On faisait rentrer autrefois dans l'indosé urinaire toute une série de substances qu'on peut actuellement doser et qui doivent en être distraites, par exemple l'acide oxalique, les acides aminés. Ne doivent aujourd'hi être comprises dans le groupe de l'indosé urinaire que des substances qu'on arrive à caractériser qualitativement sans pouvoir les doser ; nous citerons l'allantoïne, l'urobiline, les acides oxy-protéiques, les corps adialysables (Eliacheff), les corps à allure de polypeptides, l'uro-hypentensine, etc.

Il faut distinguer du reste le non-dosé azoté et le non-dosé non-azoté.

Cet indosé urinaire a été étudié par Donzé et Lambling, H. Labbé et Vitry, Bouchez.

Importance quantitative. — Le poids du non-dosé organique pour 24 heures varie entre 3 gr. 97 et 23 gr. 43 (Bouchez), moyenne 16 gr. 72 (1). Il constitue 6,1 p. 100 de l'azote total (C. Vallée).

(1) *J. Phy, et Path. Gén.*, 1912.

En valeur absolue le poids du non dosé est maximum avec le régime très carné, diminue avec le régime lacté, peu influencé par le régime hydrocarboné et présente sa valeur minima avec le jeûne total.

En *valeur relative*, le non dosé organique varie dans des limites bien moins étendues.

Nous conclurons que le non-dosé organique provient en assez grande partie de l'alimentation.

Composition centésimale du non-dosé et les variations du carbone et de l'azote. — *a*) Le non-dosé est en général assez *riche en carbone:* pour les urines du régime lacté et du jeûne, la teneur du non-dosé organique en carbone est restée comprise entre 27 et 38 p. 100.

b) Le *non-dosé azoté* est éminemment variable avec le régime. A l'alimentation fortement carnée, la quantité d'azote non dosé pour 100 d'azote total est de 6,26 p. 100. Pour le régime lacté et le jeûne, on peut considérer le non-dosé organique azoté comme si petit qu'il ne peut être retrouvé par nos méthodes actuelles de recherche. Maillard expérimentant chez des sujets jeunes à un régime constant trouve 11,15 p. 100 d'azote indéterminé. La qualité de l'aliment joue donc un rôle capital, puisque l'ingestion d'un certain poids d'azote à l'état de viande fournit plus d'azote non-dosé que l'ingestion d'un poids égal d'azote sous la forme de lait.

Une partie des acides oxyaromatiques proviennent des fermentations intestinales mais une autre partie est un produit du travail cellulaire.

Indialysable urinaire. — L'indialysable urinaire a été étudié par A. Gautier, Elacheff, Abderhalden et Pregl, Savaré, André Bernis, C. Vallée, Henri Labbé et G. Vitry.

La quantité moyenne d'indialysable organique serait pour H. Labbé et Vitry chez l'individu normal de 1 gr. 55 par jour, 5,13 p. 100 de l'extrait organique urinaire.

Cet indialysable renfermerait une assez forte proportion d'azote, 15,3 p. 100, ce qui représente 0,24 d'azote par 24 heures, soit 3,27 p. 100 de l'azote total urinaire.

Ces corps indialysables ont « une réaction acide et leur acidité représenterait une faible portion de l'acidité urinaire primitive, 4 p. 100 ». Leur composition les « rapprocherait des substances albuminoïdes et de leurs premiers produits de dédoublement, les polypeptides ». (H. Labbé et Vitry).

Azote colloïdal. — MM. Labbé et Dauphin ont étudié les variations de l'azote colloïdal urinaire.

Pour ces derniers auteurs, chez les sujets sains l'azote colloïdal varie de 0,031 à 0,201 par 24 heures. Il est influencé par le régime alimentaire, très faible avec le régime lacté, il serait plus abondant avec le régime carné. Cet azote colloïdal s'élève en cas de cancer du tube digestif : le rapport de l'azote colloïdal à l'azote total passe de 0,25 à 1,45 p. 100, *chiffre normal*, à 1,50 à 6,6 p. 100, il en serait de même dans les affections hépatiques 4,9 à 5,5 p. 100 (Mancini) et gastriques (2,5 à 3,2 p. 100).

Einhorn, Kahn, Rosenbloom estiment que le dosage de la substance azotée précipitée par l'alcool peut être utile dans le diagnostic des tumeurs malignes.

Maillard a étudié parmi l'indosé azoté, l'azote des bases précipitables par l'acide *silico-tungstique* (azote alcaloïdien de H. Guillemard); il estime que pour 100 d'azote total on en trouve 0,57.

IV. — PIGMENTS

Sous le nom de pigment, nous étudierons l'ensemble des substances dont les unes sont normalement éliminées sous forme de matières colorantes (pigment proprement dit), tandis que les autres, normalement excrétées sous forme de composés incolores (chromogène) n'apparaissent dans l'urine à l'état de pigment qu'à la faveur de conditions spéciales, le plus souvent pathologiques.

Urochrome. — On désigne sous ce nom la matière colorante jaune de l'urine normale. Sa composition chimique et son origine réelle sont, à l'heure actuelle, assez mal définies. Certains auteurs (Dombrowski) font de l'urochrome une substance riche en soufre, voisine, quant à sa constitution, des acides oxyprotéiques urinaires. D'autres auteurs (Hohlweg, Salomonsen, Mancini, etc.) ont étudié sous le même nom d'urochrome une substance ne contenant pas de soufre, riche en groupements pyrroliques.

A côté de l'urochrome, il existe dans l'urine normale, une substance capable par oxydation, au moyen du permanganate de potassium, d'augmenter l'intensité de la coloration jaune de l'urine en se transformant en urochrome (réaction de Moriz Weisz). C'est l'urochromogène ; il en existerait deux types *a* et *b*, l'*a* monoxydé n'est révélé par la diazoréaction d'Ehrlich que lorsqu'il est transformé en urochromogène *b* (Mladenof).

Urobiline. — L'urobiline est un pigment qui possède la propriété de donner en solution chloroformique et ammoniacale, une belle fluorescence verte par addition d'un sel de zinc. Quelques heures après son émission, l'urine en contient toujours une petite quantité tandis que l'urine normale n'en présente pas. L'urine fraîche renferme, par contre, un chromogène incolore, l'urobilinogène, dont les solutions par exposition à l'air et à la lumière se transforment en urobiline.

Pour la plupart des physiologistes, l'urobiline et la stercobiline que contiennent ces matières fécales seraient un seul et même corps prenant naissance dans l'intestin au cours de l'attaque des pigments biliaires (bilirubine, biliverdine) déversés par la bile.

L'urobiline entérogène, ramené au foie par la veine porte, serait utilisée pour la reconstitution de pigment biliaire. L'urine normale, ne contiendrait à l'état d'urobilinogène que les traces infinitésimales d'urobiline ayant

échappé au travail hépatique. En cas de diminution d'activité du foie, l'urobiline serait abondante dans l'urine.

Carrié admet que deux facteurs sont nécessaires pour la production de l'urobiline : d'une part, un trouble de la fonction hépatique ; d'autre part, la perméabilité des voies biliaires.

Gilbert et Herscher pensent, au contraire, que c'est le rein qui transforme la bilirubine en urobiline et que, par conséquent, l'urobilinurie eraits un signe de cholémie.

D'autres auteurs (Guillain et Troisier, Widal et Joltrain) prétendent que l'urobiline pourrait se former dans le plasma même directement aux dépens de l'hémoglobine, lors des grandes hémorragies ou au cours des affections s'accompagnant d'hémolyse.

Porphyrine. — La porphyrine est un pigment qu'on peut obtenir artificiellement en partant de l'hématine.

Normalement, il en existe des traces dans l'urine (0,5 mgr. par litre) et 2 mgr. p. 100 dans les matières fécales).

Pathologiquement les urines peuvent renfermer des quantités importantes de porphyrine; elles prennent alors une coloration vin de Porto et foncent à l'air ; cette coloration proviendrait non de la porphyrine mais de l'urofuchsine qui l'accompagne presque toujours. L'usage prolongé du sulfonal, du trional ou du véronal provoque de la porphyrinurie toxique.

Indoxyle. — L'indoxyle est une substance chimiquement définie se présentant en cristaux jaunes très solubles dans l'eau et dont les solutions vertes et dichroïques s'oxydent à l'air avec une surprenante rapidité en laissant déposer une matière fortement colorée en bleu : hémiindigotine (adjonction HCl ou eau oxygénée ou perchlorure de fer).

L'indoxyle produit d'oxydation de l'indol, est le β oxy-indol ; il peut donner avec les acides minéraux et organiques, des produits de conjugaison, des éthers.

L'indol d'où dérive l'indoxyle prend naissance dans l'organisme au cours de la putréfaction intestinale et provient de l'attaque du tryptophane par les espèces microbiennes (bacilles coli, proteus, etc.).

L'urine des animaux nés et élevés aseptiquement ne contient pas trace de composés de cette série (Metchnikoff et Vollmann), ce qui semblerait démontrer son origine microbienne; certains auteurs admettent cependant que l'indol peut résulter de l'action des sucs pancréatique et intestinal sur le tryptophane. Résorbé par la muqueuse intestinale, l'indol composé toxique est oxydé puis l'indoxyle formé, est arrêté par le foie qui le détruit en partie et engage l'excès dans des combinaisons peu ou pas toxiques avec l'acide sulfurique ou l'acide glycuronique. C'est en majeure partie à l'état d'indoxyl-sulfate de potassium que l'urine normale qui jamais ne renferme d'indoxyle libre, élimine le pigment.

Maillard admet dans l'urine normale des 24 heures le taux de 12 à 32 mgr.

Pigments scatoliques. — Ces pigments dérivent du scatol ou méthylindol (Porcher et Hervieux) qui est l'un des précurseurs de l'indol dans la destruction microbienne du tryptophane.

De coloration rouge, ils se forment immédiatement par l'addition à l'urine de HCl ; mais ils sont insolubles dans le chloroforme et solubles dans l'alcool amylique.

Le chromogène du pigment serait pour Porcher et Hervieux un constituant normal de l'urine; pour Maillard, il n'existerait pas dans l'urine de dérivés scatoxyliques ; le rouge de scatol serait un produit de condensation de l'indol avec l'acide indolcarbonique.

Les variations des pigments scatoliques (urohématine, uroroséine) sont identiques à celles de l'indoxyle urinaire.

V. — FERMENTS URINAIRES

On a cherché à déceler dans l'urine les ferments digestifs. On a dosé la lipase, l'amylase, la pepsine, la trypsine et l'antitrypsine.

La ***trypsine*** ne se trouve dans l'urine qu'à l'état de traces (Bamberg, Hoffmann). Le pouvoir antitryptique de l'urine a été étudié par Doblin; normalement il est très faible. Schippers regarde comme influant sur le pouvoir antitryptique la teneur en albumine, en sels et particulièrement en NaCl.

La ***lipase*** est de recherche assez délicate ; les auteurs ne sont pas du reste d'accord sur la valeur réelle des techniques employées.

Lœper et Ficaï ont utilisé la technique recommandée par Achard et Clerc (monobutyrine avec dosage colorimétrique de l'acidité formée à 37° au moyen de la phénolphtaléine et du carbonate de soude). Les auteurs concluent de leurs recherches que la lipase n'existe dans l'urine normale qu'à l'état de traces. Elle apparaît, par contre, au cours des albuminuries dès que les cellules de l'épithélium rénal sont en voie de désintégration et accompagne la cylindrurie; elle est bien plus abondante dans la néphrite aiguë que dans la néphrite chronique. Il n'y aurait aucun parallélisme entre la lipase sanguine et la lipase urinaire. La lipase urinaire serait un ferment d'origine rénale ; la lipasurie notable indiquerait la désintégration du parenchyme rénal.

Amylase. L'amylase existe normalement dans l'urine.

Le *chiffre d'amylase normale* semble être indépendant de la nourriture (Ambard et Binet). Enriquez et Binet préfèrent cependant pour la rechercher donner à leurs malades un régime fixe.

L'urine normale renfermerait, pour Lœper, 0,20 à 0,25 p. 1.500 d'amylase. Enriquez, Ambard et Binet calculent l'activité amylolytique des urines en unité sucre-gramme-heure; elle varierait normalement dans des limites assez étendues : 14,3 unités à 48 unités.

Pepsinurie. — La pepsine urinaire fut mise pour la première fois en

évidence par Brucke en 1861. De nombreux travaux ont paru sur cette question.

Certains auteurs considèrent la pepsine urinaire comme un produit complexe dont l'identité avec la pepsine gastrique n'est pas démontrée (Lœper).

Grober, Ellinger et Scholz ont montré que la pepsine urinaire était formée d'un mélange de ferments et de proferment. Neumeister a insisté sur le rôle de l'épihélium rénal transformant partiellement le proferment en ferment.

La pepsinurie serait sous la dépendance de la résorption de la pepsine gastrique inutilisée ou résorbée en excès (Frouin); elle relève peut-être d'un autre mécanisme (Lœper).

Le pouvoir peptique est plus considérable dans l'urine du matin que dans celle du soir (Grutzner, Hoffmann). Pour Fuld et Hirayama, les urines émises immédiatement après les repas (première demi-heure) renfermeraient une quantité absolue de pepsine plus considérable.

L'urine des enfants et des nourrissons contiendrait beaucoup moins de proferment que l'urine des adultes,

Normalement, le pouvoir peptique serait inférieur à 1 et même à 0.66. « Il faut, en général, 3 centimètres cubes d'urine pour digérer 2 centimètres cubes d'édestine » (Chiray et Clarac).

B. — ÉLÉMENTS MINÉRAUX

SUBSTANCES MINÉRALES

Les substances minérales de l'urine sont :
Les *chlorures ;*
Les *phosphates ;*
Les *sulfates ;*
Les *sels de potasse, de soude, de chaux, de magnésie.*
Nous les étudierons successivement.

A. — *CHLORURES*

Le chlore urinaire est constitué presque exclusivement par du chlorure de sodium. Il se combine également cependant avec le potassium.

Aussi est-ce une erreur d'exprimer les déterminations, de substances chlorées dans l'urine sous forme de NaCL.

L'ion Cl peut être dans l'urine dans le même état de concentration que dans le plasma, s'y trouver concentré ou même être à un état de concentration moindre que dans la plasma.

Variations physiologiques. L'adulte élimine en moyenne 12 à 14 grammes de chlorure de sodium par vingt-quatre heures.

Variations alimentaires. — L'alimentation a une influence *très grande* sur l'excrétion des chlorures à l'état normal.

L'influence des repas est très nette. Une demi-heure à une heure après le début du repas, on constate une ascension des chlorures suivie d'une chute relevant de l'utilisation du chlorure de sodium du sang pour la formation de l'HCl du suc gastrique ; survient ensuite une ascension débutant de trois à cinq heures après le repas et dépendant de l'absorption intestinale des chlorures. La valeur des chlorures de la nuit est basse.

B. — *PHOSPHATES*

Le phosphore existe dans l'urine sous forme d'acide phosphorique combiné aux bases alcalines ou alcalino-terreuses ; la première combinaison forme les deux tiers, la seconde un tiers du chiffre global.

Les phosphates alcalins sont très solubles (potassium, sodium).

Les phosphates alcalino-terreux se présentent sous la forme de phosphates de calcium ou de magnésium.

Les phosphates forment 3 sels : mono, bi ou trimétalliques ; le phosphate tricalcique n'existe jamais primitivement dans les urines ; le phosphate monocalcique est très soluble, le phosphate bicalcique insoluble.

Suivant que les urines renferment le phosphate de chaux surtout à l'état mono ou bicalcique, les urines seront claires ou lactescentes.

Cette précipitation des phosphates n'indique nullement un excès de phosphates urinaires, mais elle est la résultante d'une hypoacidité urinaire surajoutée à l'existence d'une base précipitante.

Lescœur et Viala ont montré que lorsque l'urine est hypoacide (*p*H supérieur à 6) cette précipitation se produit par suite de la prédominance de phosphate bicalcique.

Quand les urines ont un *p*H égal à 6, elles sont sur la zone des précipitations possibles et il suffit d'un surcroît d'apport en chaux pour que la précipitation se produise.

La zone dangereuse pour la précipitation serait atteinte avec un *p*H supérieur à 6,5 (6,6-6,7). Dans ce cas les phosphates bimétalliques prédominent.

Un sujet normal au régime mixte ayant un *p*H de 5,9 (moyenne habituelle), on constate 87 de phosphate mono et 13 de phosphate bi.

On sait que dans une même période de 24 heures, la réaction des urines peut se modifier très rapidement, d'où des changements dans l'élimination du type de phosphate.

Variations physiologiques. — Le taux moyen d'élimination phosphorée serait de 2 gr. 19, à 2 gr. 98 de P^2O^5 par vingt-quatre heures. En réalité, seule a de la valeur la quantité de P^2O^5 par kilogramme de poids du corps ; elle serait, pour J. Teissier, de 0 gr. 030, de 0 gr. 035 par Maillard.

Il est important de connaître le rapport de l'acide phosphorique à l'urée (Gouraud).

On peut admettre que, d'une façon générale, l'excrétion de P^2O^5 suit une marche parallèle à celle de l'urée ; ce rapport est de 8 à 11 p. 100. Quand il est supérieur à ce chiffre, c'est qu'il existe de la phosphaturie vraie.

La courbe nycténérale d'élimination du phosphore est assez constante avec un maximum d'excrétion très net pendant la nuit (Genty).

La voie d'excrétion prépondérante des phosphates est le rein avec le régime animal et l'intestin avec le régime végétal, les deux faits sont en relation avec l'apport plus ou moins grand de Ca et la réaction ionique urinaire ; dans le jeûne, l'urine continue à excréter des phosphates.

L'âge du sujet a une certaine importance ; chez le nouveau-né, il y aurait très peu d'excrétion phosphorée, de même chez le vieillard ; par contre, vers quatre à six ans, l'élimination phosphorée par kilogramme serait maxima (Barral).

L'exercice musculaire augmente l'excrétion phosphorée (Maillard).

Soufre urinaire. — Le soufre se présente dans l'urine sous trois formes constituant le soufre acide ou complètement oxydé et le soufre neutre ou incomplètement oxydé.

Soufre complètement oxydé ou soufre acide. — Il comprend :

a) Les *sulfates minéraux ;*

b) Les *sulfates conjugués* (éthers sulfuriques, sulfo-conjugués, sulfo-éthers), résultant de la saturation de l'acide sulfurique à la fois par un métal alcalin (sodium ou potassium) et par une substance aromatique (phénol, crésol, indoxyle, etc.).

Le soufre acide représente plus des 3/4 du soufre urinaire.

Soufre incomplètement oxydé ou soufre neutre. — Il s'agit là de composés comme les acides oxy-protéiques, la cystine, la taurine, les sulfo-cyonates, etc.).

Variations physiologiques. — La quantité totale moyenne de SO^3 éliminée en vingt-quatre heures = 3 grammes (soufre total) ; 2 gr. 50 à 3 gr. 50 (Gérard) ;

Le soufre neutre constitue 15 à 20 p. 100 soit 1 à 2/10 du soufre total ;

Le soufre des sulfo-conjugués, 8 à 9 p. 100, soit à peine 1/10 du soufre total ;

Le soufre des sulfates, 70 à 80 p. 100, soit 7 à 8/10 du soufre total.

Variations alimentaires. — Le régime carné augmente l'élimination du soufre total ; le régime végétal et l'inanition diminuent l'excrétion du soufre total.

Le travail musculaire augmente la quantité du soufre total.

Les variations du soufre total sont parallèles à celles de l'azote.

Le régime végétal augmente la proportion des sulfates conjugués.

L'élimination des phénolsulfates est très variable ; elle est particulièrement accentuée en cas de putréfaction intestinale.

Chaux et magnésie. — La chaux et la magnésie se trouvent surtout dans l'urine à l'état de chlorures et de phosphates. Il est difficile de savoir exactement si le rein les concentre car le Ca n'est pas uniquement à l'état d'ions libres dans le plasma.

L'homme adulte élimine en 24 heures 0,35 de chaux et 0,60 de magnésie (Yvon). Pour Platt 0,30 de chaux et 0,40 de magnésie.

Valeur séméiologique. — L'urine n'est pour la chaux qu'une voie d'élimination secondaire; c'est surtout par l'intestin que s'excrète cette base. Mais l'introduction dans l'organisme ou la production par les tissus de beaucoup d'acides amène un effet inverse (Lambling). Cela tient surtout à des modifications dans la solubilité des phosphates (phosphate monocalcique très soluble, phosphate bicalcique insoluble). Ainsi le régime carné augmente la quantité de chaux urinaire aux dépens de la chaux fécale, tandis que le régime végétal produit l'effet inverse.

Il en est de même pour la magnésie, mais la quantité éliminée par l'urine est plus forte que pour la chaux, tout en restant toujours inférieure à celle des fèces.

Chez le sujet sain, la proportionnalité entre les éliminations urinaire et fécale varie dans de larges proportions suivant certains facteurs dont les principaux sont le régime alimentaire, le fonctionnement gastrique et intestinal.

Magnus Lévy donne les proportions suivantes (pour 100 parties de Ca).

	Urines.	Fèces.
Régime carné, absolu : chien	27	73
Régime végétarien (herbivore)	4	94

L'inanition augmente l'excrétion de Ca urinaire, celle-ci dépasse la quantité de celle de magnésie.

Sodium et potassium. — Le sodium n'est pas dans le même pourcentage dans le sang et dans l'urine, il semble fixe dans le plasma et varie dans l'urine, s'y trouvant à égalité de concentration que dans le sang ou dans un état de concentration inférieur ou supérieur comme le Cl. Quant au potassium il est concentré dans son passage à travers le rein et cela beaucoup plus régulièrement que le sodium.

Le potassium existe dans l'urine surtout à l'état de chlorure de potassium ou de combinaison avec l'acide phosphorique.

Le sodium est combinée soit à HCl surtout, soit en partie à l'acide phosphorique et à l'acide urique.

L'élimination moyenne de potasse serait de 2 gr. 80 à 3 gr. 50, celle de soude de 3 gr. 10 à 6 gr. 50.

L'alimentation carnée augmente l'élimination de potasse (Bunge); la nourriture végétale celle de soude; l'inanition fait accroître l'excrétion de sels potassiques.

La soude a sa principale voie d'élimination par le rein car elle suit dans l'organisme le même chemin que le chlore mais leur élimination n'est pas nécessairement parallèle; il n'en est pas de même de la potasse qui est éliminée en partie dans les fèces.

L'élimination du Na par le rein aurait une importance considérable au point de vue du mécanisme des œdèmes. L'ion Na provoque l'hydratation et non l'ion Cl (L.-F. Meyer, Magnus Lévy, L. Blum).

RAPPORTS UROLOGIQUES

Les rapports urologiques sont basés sur ce fait que l'élimination de certains produits dans un organisme sain suit une marche parallèle. Un trouble dans ces rapports pourra donc donner des résultats importants sur la qualité des échanges et non sur leur quantité.

Technique. — Pour que ces rapports urologiques aient une réelle valeur diagnostique, il faudrait, d'une part, mettre le sujet à des régimes alimentaires déterminés, et, d'autre part, déterminer des analyses en série (au moins pendant six jours) (Desgrez et Ayrignac) (1).

Ces auteurs ont ainsi proposé une série de régimes et calculé la valeur des différents coefficients urologiques moyens avec ces régimes.

Résultats généraux (d'après Desgrez et Ayrignac). — **Etude des régimes.** — *Régime I.* — Régime lacté absolu :

Lait	2.500	grammes.

Régime II. — Régime ovo-lacté :

Lait	1.500	grammes.
Œufs	2	—
Pain	200	—
Pommes de terre	200	—
Beurre	30	—
Sel	6	

Régime III. — Régime mixte lacté :

Lait	1.000	grammes
Pain	200	—
Pommes de terre	300	—
Beurre	30	—
Sucre	50	—
Haricots	50	—
Sel	6	—
Tilleul	10	—
Eau	1.000	—

Régime IV. — Régime mixte faiblement carné :

Viande	150	grammes.
Pain	200	—
Haricots	125	—
Pommes de terre	350	—
Sucre	50	—

(1) *C.-R. Acad. Sc.*, 1906 ; *J. Phys. et Path. gén.*, 1915; *Soc. biol.*, 31 mars 1906.

Beurre	40	grammes.
Sel	6	—
Tilleul	10	—
Eau	1.500	—

Régime V. — Régime fortement carné :

Viande	450	grammes.
Pain	200	—
Pommes de terre	200	—
Beurre	75	—
Sucre	40	—
Tilleul	10	—
Sel	6	
Eau	1.500	—

Régime VI. — Régime végétarien absolu :

Pain	300	grammes.
Pommes de terre	300	—
Lentilles	150	—
Farine d'avoine	50	—
Reurre	100	—
Sel	6	—
Tilleul	10	—
Eau	1.500	—

Coefficients urologiques moyens.

RÉGIMES	Rég. I Lacté absolu	Rég. II Mixte ovo-lacté	Rég. III Mixte lacté	Rég. IV Mixte faiblement carné	Rég. V Mixte fortement carné	Rég. VI Végétarien absolu
Coefficient azoturique $\frac{AzU}{AzT}$	0,86	0,86	0,81	0,82	0,82	0,78
$\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$	0,243	»	0,306	0,318	0,228	0,456
$\frac{\text{Acide phosphorique}}{\text{Az total}}$	0,218	»	0,191	0,165	0,128	0,189
$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Az total}}$	0,190	»	0,195	0,187	»	0,211
$\frac{\text{Soufre oxydé}}{\text{Soufre total}}$	0,900	»	0,845	0,845	»	0,740
$\frac{\text{Soufre conjugué}}{\text{Soufre total}}$	0,085	»	0,081	0,068	»	0,143

Étude de la valeur séméiologique des différents rapports urologiques. — **Rapport de l'urée à l'azote total.** — Ce rapport indique le degré d'utilisation azotée ; plus la nutrition sera parfaite, plus le chiffre d'urée sera élevé et plus le rapport $\frac{AzU}{AzT}$ se rapprochera de l'unité.

Normalement, ce rapport serait de 0,81 (pour Maillard) ; il varie avec le mode d'alimentation (Desgrez et Ayrignac) ; il est un peu plus élevé chez l'enfant que chez l'adulte.

La diminution de ce rapport peut provenir d'une surproduction ou d'une destruction insuffisante des déchets azotés ; elle est souvent en rapport avec un état de déchéance du foie.

L'augmentation de ce rapport montrerait un état de suractivité de la nutrition.

Robin la signale dans le diabète. Tous les auteurs sont du reste loin d'être d'accord sur ce dernier fait.

On tend aujourd'hui à critiquer la valeur séméiologique de ce rapport. En effet, si, d'une *façon générale*, un abaissement de ce coefficient au-dessous de 75 indique une nutrition anormale, « il est totalement impuissant à révéler ni la nature ni le mécanisme de la perturbation des échanges, en particulier à propos de l'intégrité ou de l'altération de la fonction uréogénique... Le coefficient azoturique, considéré isolément, est dépourvu de signification précise. On peut, en effet, enregistrer l'abaissement de ce coefficient jusqu'à des valeurs très faibles, inférieures même à 70, coïncidant avec une uréogenèse normale, car la part de l'urée dans l'azote total peut diminuer non seulement du fait que les précurseurs de l'urée auront été excrétés sans avoir subi les transformations normales, mais encore du fait que des corps azotés non uréogènes, la créatine, la créatinine, l'acide hippurique, etc., auront été éliminés en quantité anormalement abondante » (Lanzenberg).

J. Bret et Boulad estiment qu'un rapport très abaissé entre 60 et 75 indique des lésions profondes du rein et qu'un rapport très élevé supérieur à 80 relève d'un processus asphyxique et d'une pléthore veineuse.

Rapports de l'azote ammoniacal à l'urée et à l'azote total. — Ces rapports ont été étudiés par différents auteurs et sous différentes formes. Nous ne retiendrons que *quatre de ces rapports.*

Rapports de Maillard. — Pour remédier à l'insuffisance des indications que peut fournir le rapport $\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}}$, Maillard a proposé de rechercher les deux rapports suivants :

Indice d'imperfection uréogénique :

$$\frac{\text{Az ammoniacal}}{\text{Az urée} + \text{Az ammoniacal}}$$

Coefficient d'oxydation vraie :

$$\frac{\text{Az urée}}{\text{Az urée} + \text{Az ammoniacal}}$$

Le premier de ces rapports, le plus important, permettrait « de mettre mieux en relief les variations de la fonction uréopoiétique bien isolée des autres en écartant l'azote hippurique, créatinique, purique, oxy-protéique et urochromique dont les relations avec la fonction uréopoiétique sont sans doute moins directes ». Ce rapport est normalement de 6,58 p. 100 (6,19 pour Donzé et Lambling, 6,3 pour Lanzenberg); cela veut dire que 6,58 p. 100 de l'ammoniaque ont échappé à l'uréogenèse parce qu'ils sont restés combinés à des acides (minéraux et organiques).

Le second rapport mesurerait le pouvoir d'oxydation de l'organisme « sur les acides gras ou chaînons carbonés voisins préalablement libérés » (Maillard).

Rapports de Lanzenberg. — Lanzenberg critique la dénomination donnée par Maillard à son coefficient d'indice d'imperfection uréogénique tout en admettant la valeur de ce rapport. Il propose, sous le nom de *coefficient d'acidose*, le rapport suivant voisin de celui décrit par Maillard mais dont la formule est plus explicite :

$$\frac{\text{Azote de } AzH^3 + \text{Az des acides aminés}}{\text{Az de l'urée} + \text{Az des acides aminés} + \text{Az de } AzH^3} = \frac{\text{Azote formol (1)}}{\text{Az urée} + \text{Azote formol}}$$

Ce rapport pourrait donner des indications intéressantes.

Régime lacté	4,18
Régime mixte	6,31
Régime végétarien	5,21
Jeûne	10 à 17

Il découle de ces faits que l'étude de ce rapport chez un malade donne doit être faite avec un régime déterminé. L'ingestion d'alcalis fixes parvient sinon à annuler complètement, du moins à diminuer considérablement l'excrétion d'ammoniaque. Aussi, lors du recueil des urines pour les dosages, évitera-t-on de faire ingérer au malade du bicarbonate de soude.

Variations pathologiques. — L'*augmentation* de ce rapport indiquerait non pas une perversion de l'uréogenèse hépatique, mais un trouble plus général portant sur l'acidose.

Il a été trouvé augmenté :

a) Chez les hépatiques en cas d'altérations graves de l'organe ;

b) Chez certains diabétiques : à la période précomateuse. Il est probablement élevé en cas de diabète consomptif ;

c) Chez certains obèses ;

d) En cas d'insuffisance pluriglandulaire, thyroïdienne (myxœdème) ;

e) Au cours des affections fébriles : la valeur du coefficient décrit une

(1) C'est-à-dire : azote ammoniacal dosé par la méthode au formol de Ronchèse donnant à la fois l'azote ammoniacal et l'azote des acides aminés. — Derrien et Clogne ont proposé le rapport $\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromate}}$.

courbe parallèle à celle de la température, mais en retard de deux ou trois jours sur la courbe thermique ;

f) Au cours de certaines affections mentales : folie cyclique, manie, mélancolie ;

g) Dans l'anesthésie par le chloroforme et l'éther, les modifications urinaires ne surviennent parfois que le deuxième ou le troisième jour après l'anesthésie.

Par contre, ce coefficient a été trouvé *diminué* dans la tuberculose. « Il est vraisemblable que chez ces malades l'acidose n'est que masquée par la déminéralisation. Le coefficient étudié ici pourrait donc révéler un état de *déminéralisation* et même en donner la mesure. »

Rapport de l'acide urique à l'urée. — L'acide urique et l'urée ont très probablement des origines différentes, ou tout au moins l'acide urique provient en grande partie des nucléo-albumines. Mais cette origine n'est peut-être pas exclusive.

Ce fait enlève donc une certaine valeur à ce rapport.

On peut admettre cependant que l'augmentation de l'acide urique indiquera une destruction plus abondante des nucléo-albumines.

Si on se range à cette opinion qu'une partie de l'acide urique est transformée dans le foie en urée, l'élévation du rapport indiquerait donc un mauvais fonctionnement de la cellule hépatique.

L'abaissement de ce rapport serait en faveur d'une rétention urique.

La valeur moyenne de ce rapport est $\frac{1}{40}$ ou 0,025.

Rapport de l'acide phosphorique à l'urée et à l'azote total. — Ce rapport est d'une constance remarquable (Yvon) :

$$\frac{P^2O^5}{\text{Urée}} = \frac{10}{100} = 0{,}10\,;$$

$$\frac{P^2O^5}{\text{Az total}} = \frac{18}{100} = 0{,}18 \text{ (Zuelzer).}$$

L'augmentation de ce rapport est un *signe certain* de phosphaturie vraie.

Rapport du carbone total à l'azote total. — Ce rapport, étudié par Bouchard et Desgrez, est $\frac{C}{N} = 0{,}87$. Donzé et Lambling trouvent un chiffre très inférieur (moyenne 0,66).

L'urée, produit le plus parfait de la simplification de l'albumine, renferme bien moins de carbone que les autres déchets azotés plus imparfaits; donc l'azote doit emmener avec lui dans l'urine la quantité la plus petite possible de carbone.

Ce coefficient varie avec l'âge : il oscille ainsi entre 0,76 (vers quinze ans) et 0,91 (vers soixante-dix ans).

Plus ce rapport est faible, plus grande est l'activité hépatique ; plus $\frac{C}{Az}$ est élevé, plus marquée sera l'insuffisance hépatique.

Nous avons parlé (p. 399) déjà de la *dyscarbonurie* de Nicloux.

Rapport de l'urée aux matières fixes. — Ce rapport, étudié par Bouchard, $\frac{\text{Urée}}{\text{Extrait}} = 0{,}50$, donnerait les mêmes renseignements que $\frac{\text{AzU}}{\text{AzT}}$. Il est plus difficile à déterminer exactement (recherche de l'extrait sec), et pour Grimbert il n'y aurait aucune raison pour continuer à s'en servir.

Rapport du résidu minéral aux matières fixes totales. — Ce rapport appelé par A. Robin *coefficient de déminéralisation*, est de 0,30 à 0,32.

Il mesurerait la déminéralisation (tuberculose, diabète, cachexie cancéreuse) (A. Robin, Moraczewski, G. Lewin).

Grimbert fait remarquer qu'il faut chez les diabétiques défalquer du poids de l'extrait sec celui du sucre urinaire. Il estime également qu'il serait préférable de défalquer du poids des sels minéraux celui de NaCl qui est amené par les aliments. Ce rapport devient alors $\frac{15}{100}$; c'est le coefficient de déminéralisation des protoplasmes de A. Robin.

Rapport du soufre. — *a*) *Rapport du soufre conjugué au soufre total.* — Ce rapport, qui normalement est de $\frac{10}{100}$ mesure l'état des fermentations intestinales ; c'est le coefficient des fermentations putrides de A. Robin.

b) *Rapport du soufre acide au soufre total,* ou coefficient d'oxydation du soufre de A. Robin; il est compris normalement entre 80 et 90 p. 100; ses variations suivent celles du rapport azoturique.

c) *Rapport du soufre total à l'azote total.* — Ce rapport est normalement de 0,19, il est maximum avec le régime végétal.

TOXICITÉ URINAIRE

La recherche de la toxicité urinaire a pour but d'étudier la teneur de l'urine en produits toxiques et d'en déduire si le rein accomplit, ou non, son rôle de dépurateur vis-à-vis des poisons.

La méthode proposée par Bouchard pour l'étude de la toxicité urinaire est l'injection de l'urine dans la veine de l'oreille du lapin.

On a cherché à modifier le manuel opératoire en faisant des injections dans le tissu cellulaire, dans les séreuses, en donnant l'urine par voie digestive, etc.; mais ces méthodes, qui sont sujettes à de nombreuses causes d'erreur, ont été abandonnées.

On peut se servir, cependant, de la méthode d'injection intra-cérébrale de Roux et Borrel appliquée à l'étude de la toxicité par Widal, Sicard et Lesné, et dont Lesné a fait une étude complète dans sa thèse. Cette méthode permettra d'avoir des indications très intéressantes sur la toxicité spéciale des urines vis-à-vis de la substance cérébrale.

Lesieur et Tonnel ont proposé de mesurer la toxicité de l'urine par l'ac-

tion nocive que peut avoir celle-ci soit sur les poissons soit sur les infusoires.

En résumé, c'est la méthode intraveineuse de Bouchard qui est en général employée pour l'appréciation expérimentale de la toxicité des urines.

Mais avec cette méthode deux procédés sont possibles : celui de Joffroy et Servaux, qui cherchent la *toxicité vraie*, c'est-à-dire qui injectent au lapin une quantité donnée d'urine et qui observent et notent les phénomènes toxiques qui en sont la conséquence ; celui de Bouchard qui apprécie la *toxicité expérimentale* en introduisant dans les veines du lapin la quantité d'urine nécessaire pour déterminer la mort au cours même de l'expérience. Ce dernier procédé est celui dont se sont servis la plupart des expérimentateurs.

Nous ne nous arrêterons pas aux nombreuses objections qu'on a faites au principe même de cette méthode : c'est ainsi qu'on aurait obtenu des résultats différents avec la même urine selon que l'on fait varier la vitesse et la pression; mais il suffit, pour éviter cette cause d'erreur, de se mettre dans des conditions toujours identiques et par conséquent comparables.

De même on a dit que, dans un certain nombre de cas, les lapins mouraient non pas parce que le liquide injecté est toxique, mais parce qu'il entraîne la coagulation du sang. On a proposé de faire, avant toute épreuve, des injections anticoagulantes qui, en réalité, apportent une cause d'erreur plus grande que celle qu'il s'agirait d'éviter. Pour n'avoir pas à compter avec cette difficulté, il suffira de faire l'autopsie des animaux aussitôt leur mort et de s'assurer qu'il n'y a pas de caillot intracardiaque.

Il est plus juste de tenir compte du rôle osmonocif que le liquide urinaire peut jouer sur le sang des animaux. Mais les corrections proposées, de part et d'autre, ne semblent pas absolument satisfaisantes, puisqu'il est prouvé que la plupart des corrections que l'on a voulu adjoindre, n'ont guère apporté que des causes d'erreur.

Posner insiste sur le peu de rigueur de la méthode, étant donnée la trop grande abondance d'urine que l'on doit injecter.

Il ne faut donc pas vouloir chercher à donner une précision mathématique à cette méthode, mais, si l'on veut ne tenir compte que des grosses différences qu'elle indique, on pourra être renseigné, dans une série de cas, sur la toxicité des urines.

La quantité d'urine à injecter, nécessaire pour tuer 1 kgr. de lapin (1), se nomme *urotoxie*.

Le *coefficient urotoxique* est constitué par la quantité d'urotoxies que l'homme fabrique par kilogramme en 24 heures.

Chaque expérimentateur a trouvé des valeurs différentes pour la signification de l'urotoxie normale et du coefficient urotoxique de l'homme sain : pour Bouchard, l'urotoxie d'un sujet normal correspond à 45 centimètres

(1) Le chat ne devrait pas être utilisé car il est peu sensible à la toxicité urinaire, d'après Hatcher et Smith (1916).

cubes; Léon Bernard donne des chiffres variant entre 20 et 35 centimètres cubes ; Mairet et Bosc indiquent 67 centimètres cubes; Guinard (de Lyon) a trouvé les résultats les plus élevés qui dépassent 130 centimètres cubes.

Claude et Blanchetière ont étudié, chez une femme atteinte de mélancolie avec stupeur et catatonie, la toxicité des composés azotés de l'urine. Ils ont montré que, la toxicité de l'urine en nature étant de 9,6 urotoxies par 24 heures, la toxicité propre aux dérivés azotés séparés par l'action de l'acide phosphomolybdique est sensiblement le tiers (3,3 urotoxies) de la toxicité urinaire totale. La toxicité de ces dérivés azotés paraît n'être due qu'à deux fractions : à la portion précipitable par le sublimé, mais non par l'acétate de cuivre, mais surtout à la portion non précipitable par le sublimé et soluble dans l'alcool faible. La somme des toxicités de ces deux fractions est sensiblement 10 fois plus forte que la toxicité globale des composés azotés.

Ce fait très important, et en apparence paradoxal, ne peut s'expliquer que de la façon suivante : c'est que les substances azotées, autres que les produits azotés non précipitables par la solution de sublimé et solubles dans l'alcool faible, ont une action inhibitrice sur l'action toxique de ces derniers produits.

La toxicité des urines ne semble pas relever de l'urée; elle dépendrait de substances multiples : sels de potasse (Feltz et E. Ritter), matières colorantes (Maurel et Bosc), substances azotées indéterminées.

On a dit que les 85 p. 100 de la toxicité urinaire seraient dus au sel de K et les signes d'intoxication reproduiraient ceux de l'intoxication potassique (1). Les 15 p. 100 de toxicité restants seraient de nature très discutée : Hartmann aurait isolé une cetone « urinod » très toxique.

Pouchet, Guillemard ont noté dans l'urine une toxicité alcaloïdique. Eliacheff a recherché les propriétés nocives des matières extractives non dialysables. Bouchard, Balthazard, Jean Camus ont étudié la part de toxité des substances thermolabiles et montrent qu'elles constituent le tiers de la toxicité totale; mais cette évaluation est excessive (Achard et Paisseau), car le chauffage agit vraisemblablement sur d'autres substances urinaires par des processus d'oxydation.

Bouchard isole, dès 1882, cinq substances toxiques différentes : narcotique, sialogène, convulsivante, rétrécissant la pupille et abaissant la température. Les solutions alcooliques du résidu urinaire évaporé à siccité renferment les matières provoquant la somnolence, la diurèse, la salivation le coma; les solutions aqueuses commandent le myosis, les convulsions, l'abaissement thermique; le charbon animal fait disparaître le pouvoir myotique.

Abelous et Bardier (2) ont isolé dans l'urine deux variétés de substances :

1° *L'urohypertensine*, soluble dans l'éther, mais précipitable dans cette

(1) Pour Bouchard : 47 p. 100.
(2) *C. R. Acad. Sc.*, avril-mai. 1908; *J. Path. gén.*, 1908-1909.

solution éthérée par l'acide oxalique; cette substance serait plus abondante dans l'urine que la suivante : l'injection intraveineuse est active (pas l'injection sous-cutanée); la dose nécessaire pour engendrer une action manifeste correspond à la quantité renfermée dans 100 à 150 cc. d'urine ; elle serait douée d'un pouvoir vaso-constricteur énergique; elle détermine un ralentissement puis une accélération cardiaque, de la polypnée respiratoire. L'élévation de la tension varie entre 40 mill. Hg et 200 au maximum; elle se maintient quelques secondes à son maximum, mais le retour à la normale exige quelques minutes. Les auteurs signalent également de la sialorrhée et l'excitation sécrétoire de la pituitaire. Cette substance agirait sur les ganglions périphériques du sympathique et les fibres musculaires lisses des vaisseaux. L'urohypertensine est absente dans les urines des artérioscléreux ; elle augmente au contraire avec un régime très carné; elle paraît dépourvue de toxicité,

Abelous et Bardier estiment qu'il s'agit d'une amine complexe, participant par ses propriétés à la fois de la trimethylamme et de l'amylamine.

2° *L'urohypotensine* (1), soluble dans l'éther, mais non précipitable par l'acide oxalique: elle est précipitable par l'alcool et retenue par le noir animal.

Cette substance, que Richet propose de dénommer uro-congestine, étant donnée son analogie avec les congestines diverses des actinies, moules, etc., tue l'animal à la dose de 10 à 15 cgr. par kilogramme (lapin). Elle provoque chez le lapin du myosis, une vaso-dilatation intense des vaisseaux de l'oreille, de la torpeur, de la salivation, de l'hypothermie et un très fort abaissement de la pression artérielle, des efforts de défécation. Chez le chien, il existe des vomissements et de la diarrhée sanguinolente.

Bardier et Stillmunker notent une chute des hématies, une augmentation des lymphocytes et des éosinophiles et une diminution de la résistance globulaire.

Cette urohypotensine perd sa toxicité, quand elle est soumise pendant quelques minutes à 110 ou 112 degrés.

L'abaissement de la pression est très forte et dure longtemps (la pression n'est pas revenue à la normale au bout d'une heure). Elle serait due à une excitation périphérique des appareils vaso-dilatateurs ; cette excitation se manifeste surtout du côté des vaisseaux de l'encéphale.

Abelous et Bardier concluent de leurs recherches que la toxicité urinaire paraît « devoir être attribuée, pour une très grande part, à l'urohypotensine, puisque, séparée de la majeure partie des autres constituants de l'urine, cette toxine, à doses relativement faibles, entraîne la mort avec les principaux symptômes observés dans l'urémie ».

Propriétés lysogènes et hémosoziques. — a) *Propriétés lysogènes.* — Schattenfroh, Armand Ruffer et Crendiropoulo (2), Pearce obtiennent par injection d'urine des sérums hémolytiques. Ces « sérums urinaires » seraient

(1) *J. Path. gén.*, 1909.
(2) *J. Path. gén.*, 1905.

spécifiques; chaque sérum n'agissant que sur les globules de l'espèce dont l'urine a servi pour sa préparation (A. Ruffer, Crendiropoulo, Calvocoressi).

La substance qui dans l'urine donne ces propriétés au sérum ou « lysogène » est dissoute dans l'urine, dialyse lentement, elle est détruite à 120° partiellement retenue par le charbon animal, elle est détruite par les acides, les alcalis, les antiseptiques.

b) *Propriétés hémosoziques.* — L'urine ne détruit pas normalement les globules rouges, mais elle renferme une ou plusieurs substances qui empêchent l'action hémolytique du sérum urinaire, spécifique pour chacune de ces espèces.

Cette propriété est, suivant les animaux, strictement spécifique (bœuf) ou elle peut s'étendre à d'autres sérums urinaires (homme, mouton). La richesse de l'urine en hémosozine varie d'un individu à l'autre, et d'une miction à l'autre (A. Ruffer, Crendiropoulo, Calvocoressi).

ACIDITÉ URINAIRE

ROLE DU REIN DANS LE MAINTIEN DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS

Les urines sont ordinairement acides (sauf chez les herbivores), le sang est alcalin. Les reins jouissent de la propriété de séparer les acides du sang pour les faire passer dans l'urine.

Cette fonction du rein est d'une importance capitale au point de vue physiologique. Cet organe intervient d'une façon active dans le maintien de l'alcalinité sanguine qui est « indispensable au jeu normal de la vie ».

Les travaux modernes, à la suite des recherches de Fernbach et Wolf ont permis d'envisager cette question de l'acidité urinaire sous un jour tout nouveau. A l'acidité totale, de *titration*, on a substitué la recherche de l'acidité actuelle ou *ionique;* les travaux de Sorensen, Michaelis, Rona, Henderson, etc., ont abouti à l'édification des théories concernant l'équilibre acido-basique des humeurs dans *lequel le rein intervient comme un des facteurs principaux.*

Nous étudierons successivement l'acidité de titration et l'acidité ionique urinaire. Nous nous étendrons beaucoup plus sur la seconde qui nous permettra de rechercher le rôle du rein dans le maintien de la réaction normale de nos humeurs.

ACIDITÉ DE TITRATION

Depuis fort longtemps, on s'était aperçu que l'urine normale à l'émission était en général acide. Nous faisons ici abstraction des urines des herbivores qui sont alcalines et de certaines conditions qui peuvent rendre chez l'homme les urines alcalines (régime végétarien, fermentation, etc.).

L'acidité des urines, reconnue tout d'abord par le virage du tournesol, était exprimée par le procédé de « titrimétrie ». On estimait que le degré d'acidité était lié à la quantité de molécules acides qui y étaient dissoutes. On rechercha la quantité d'alcali capable de saturer les acides et sels acides existant dans ce liquide, en présence d'un indicateur coloré (teinture de tournesol ou phénolphtaléine).

Desgrez fait remarquer que l'opération ainsi effectuée avec le tournesol ou la phtaléine ne donne pas toute l'acidité ainsi définie : « Cela tient à ce que celle-ci étant en grande partie imputable à des phosphates monométaliques PO^4H^2M, le virage du tournesol se produit dès la saturation d'une valence et demie, sur les trois valences de l'acide phosphorique et le virage de la phtaléine après saturation de deux de ces valences. » L'acidité obtenue était dite *acidité apparente*.

De nombreux procédés ont été proposés pour rechercher cette acidité (Denigès-Maly, Jegou, Clarens, Grimbert et Morel, etc.).

Grimbert distingue dans l'acidité urinaire, l'acidité *absolue* obtenue par le procédé de Maly-Denigès, purement *théorique*, puisqu'elle est basée sur l'acidité rapportée à la saturation des 3H de PO^4H^3, et l'acidité *apparente* donnée par le titrage à la phtaléine.

Le résultat obtenu par la recherche de la titration à l'aide d'une solution alcaline versée goutte à goutte en présence de réactifs colorés est exprimé en centim. cube de liqueur normale.

Causes de l'acidité de titration. — On admettait que cette acidité provenait surtout du phosphate acide.

Mais des traces d'acides gras et d'acides aromatiques contribuent aussi à cette acidité.

Il en est de même des acides urique et hippurique, de l'acide carbonique, etc. Grimbert distingue l'acidité phosphatique et l'acidité organique.

Variations de l'acidité de titration. On a constaté que les urines sont plus acides au lever et Bence Jones signale dans les heures qui suivent le repas une « vague alcaline » ; pendant la nuit l'acidité se maintient à un taux moyen. Elle augmente avec le régime carné, la fatigue, diminue avec le régime végétarien.

Lematte a insisté sur ce fait que ni la titrimétrie par les liquides alcalins, ni la mesure du *p*H ne peuvent donner la valeur physiologique vraie des facteurs acides présents dans l'urine. Seule pour lui, l'analyse quantitative et qualitative de ces différents facteurs donne des renseignements utiles.

ACIDITÉ IONIQUE

La réaction alcaline ou acide d'une solution dépend de la prédominance des ions OH^- ou des ions H^+ qui se trouvent libres dans les liquides.

Or dans une solution d'électrolytes ceux-ci interviennent dans les réactions chimiques, non par leurs molécules intactes, mais uniquement par

leurs ions dissociés. Ils n'agissent comme acides ou comme bases que par les ions H et OH qu'ils fournissent.

L'acidité libre ou actuelle est l'*acidité ionique ;* l'acidité *potentielle* est celle des molécules non dissociées, mais capables de subir la dissociation ionique. L'acidité totale, somme de ces deux acidités, est l'acidité théorique. L'acidité potentielle n'a qu'une valeur relative pour le physiologiste ; en effet, pendant la titration, l'addition d'alcali libère une nouvelle quantité d'ions acides.

L'acidité actuelle ou réelle est fournie au contraire par l'*acidité ionique.*

Mesure de l'acidité ionique. — Nous ne pouvons nous étendre ici sur cette question (1). Nous rappellerons simplement que la concentration en ions H peut être utilisée pour signifier l'acidité, l'alcalinité ou la neutralité.

On exprime la réaction des liquides de l'organisme par le symbole cH^+ qui indique le nombre d'atomes grammes d'ions H^+ par litre.

$$cH = 1 \times 10^{-7} = \text{neutralité.}$$
$$cH > 1 \times 10^{-7} = \text{acidité.}$$
$$cH < 1 \times 10^{-7} = \text{alcalinité.}$$

Pour la commodité des calculs, Sorensen a simplifié la nomenclature et proposé de remplacer *c*H par *p*H.

On trouve le *p*H en soustrayant de l'exposant négatif de 10 le logarithme du chiffre exprimant la normalité de l'acide (10 et le signe — étant omis dans la nouvelle expression).

L'exposant négatif est donc seul écrit, diminué du logarithme du chiffre représentant la normale en ions H.

Par exemple : $cH = 2 \times 10^{-7}$, devient $pH = 6{,}7$ (le logarithme de 2 est 0,30 $7 - 0{,}30 = 6{,}7$.

Il en résulte que les valeurs du *p*H augmentent quand *c*H diminue, et réciproquement.

*p*H = 7 indique la neutralité.
*p*H < 7 — l'acidité.
*p*H > 7 — l'alcalinité.

La mesure du *p*H urinaire se fait par deux méthodes : la méthode électrométrique, la méthode colorimétrique. Cette dernière proposée par Sorensen, Michaelis, et étudiée par Mansfield, Clark, est d'une technique très simple et facilement utilisable.

Valeur et variations du pH urinaire. — Dans des conditions physiologiques bien déterminées, un individu normal présente un *p*H urinaire jouissant d'une certaine fixité et pouvant servir de terme de comparaison pour les épreuves ultérieures. Desgrez et Bierry ont choisi pour la détermi-

(1) Dautrebande, *XVIIIe Congrès français de médecine.* — Desgrez et Bierry, *Ann. Institut Hydrologie,* 1923-24.

nation du *p*H l'urine émise de 6 h. 30 à 8 h. 30 par le sujet à jeun. Ils ont rencontré dans de nombreux cas, étudiés dans ces conditions une gamme de *p*H allant de 4,8 à 7,3. « Chaque individu possède un *p*H qui lui est propre et ce *p*H est variable avec les divers sujets. » Le *p*H du matin ainsi observé est relativement fixe.

Le *p*H urinaire subit des variations extrêmement nombreuses suivant des conditions physiologiques multiples.

Henderson et Palmer (1) estiment que le *p*H normal oscille entre 4,8 et 7,4, mais la plupart du temps il est nettement acide (5,3 environ). Il semble que le maximum d'alcalinité possible soit aux environs de *p*H 8 (Marshall) et le maximum d'acidité *p*H 4.523 (Henderson et Spiro).

Régime. — Le *p*H du mélange de l'urine des 24 heures conservé sous toluène a été trouvé :

Régime mixte carné-végétarien : *p*H 6 (Henderson, Palmer, Newburgh) ;
Régime riche en protéines : *p*H 5,6 ;
Régime exclusivement carné : *p*H 5,2 (Hasselbach et Gammeltoft) ;
Régime végétarien : *p*H 6,52 (Henselbach et Gammeltoft).

Les fruits donnent une urine alcaline ; par contre les céréales, le pain, les légumineuses, le lait augmentent l'acidité urinaire.

Mais il s'agit là de valeurs moyennes, et il est important de connaître l'influence des divers facteurs qui peuvent influencer le *p*H durant les 24 heures.

Urines du réveil. — Les urines du réveil donnent le maximum d'acidité au cours des 24 heures. Nous avons vu qu'elles avaient une valeur individuelle assez fixe.

Influence des repas. — Bence Jones avait déjà signalé la *vague alcaline* secondaire au repas. La sécrétion du suc gastrique intervient ici ; toute sécrétion de HCl par l'estomac (sensation de faim, Amiot) — repas — hyperchlorhydrie pathologique [Gley et Lambling]) aboutit à une surcharge du sang en CO^3Na^2 ; le rein a donc à éliminer moins d'acide.

Par contre, dans le jeûne prolongé, l'absence de sécrétion gastrique ou sa réduction aboutit à l'effet inverse ; il est vrai que dans ce cas d'autres facteurs d'acidose interviennent au plus haut point.

La vague alcaline, après le repas, peut atteindre des proportions considérables. Fiske note une élévation du *p*H urinaire de 0,4 à 2 et même plus. Cette élévation est en rapport avec la composition et l'abondance du repas. Elle débute un temps variable après l'ingestion du repas ; Amiot a trouvé que cette élévation de l'alcalinité est précédée, dans l'heure qui suit la fin du repas, d'une recrudescence de l'acidité urinaire. Cette vague alcaline dure un temps également variable et en rapport avec l'abondance et la composition du repas ; le maximum est en moyenne 3 à 4 heures après le repas et le retour à l'état normal 6 heures après le repas.

(1) *Journ. of biol. Chim.*, 1913, 13.

Il est curieux de constater que cette vague alcaline, très nette au repas de midi, est à peine ébauchée au repas du soir.

Influences diverses. — Des influences nerveuses, le surmenage, l'état de la sécrétion gastrique, agissent également sur le *p*H urinaire.

Sous le nom de *dose seuil*, Desgrez et Bierry (1) ont étudié le mode de réaction des sujets à l'ingestion d'eau alcaline (Vichy); c'est la dose capable de déterminer une réduction de l'acidité ionique inférieure (de 2 fois au moins et de 3 au plus) a sa valeur initiale dans les deux heures qui suivent l'ingestion; cette *dose est variable avec les individus.*

Ch.-O. Guillaumin (2) constate que pour presque chacun des sédiments urinaires, il existe une concentration maxima en ions H du liquide qui les baigne au delà de laquelle leur formation n'est plus possible; cette acidité limite peut être utilisée pour aider à la caractérisation de chacun d'eux.

COMPARAISON ET RAPPORTS ENTRE L'ACIDITÉ TOTALE ET L'ACIDITÉ IONIQUE

L'évaluation des acides libres totaux est toute différente de celle des ions H libres fournis par la recherche du *p*H. Il n'y a pas nécessairement concordance entre l'acidité totale et l'acidité ionique. Nous verrons que plus les urines sont riches en tampons, moins le *p*H s'élève pour une même quantité d'acide.

Pour exprimer la quantité totale d'ions H (dissociés et non dissociés) excrétés en 24 heures par les reins, Henderson et Palmer proposent de ramener au moyen d'une base et d'un indicateur l'urine au *p*H du sang, 7,4, et de convertir l'acide excrété en centimètres cubes d'une solution décinormale d'acide.

La quantité excrétée par un adulte normal, soumis à un régime ordinaire est de 200 à 400 cmc. d'acide N/10 par 24 heures. Elle s'élève dans certains cas d'acidose jusqu'à 1.000 cmc. ; dans l'alcalose elle peut tomber à 0.

L'étude comparée de la dissociation des divers acides urinaires permet de se rendre compte de la part que chacun de ces acides apporte à l'acidité globale.

Guillaumin, en utililisant la formule (3)

$$\frac{AH}{BA} = \frac{cH+}{K}$$

obtient le tableau suivant légèrement différent cependant des résultats expérimentaux de Walpole et Clark, mais l'ordre de grandeur de ces différences « est presque inappréciable dans la pratique ».

(1) *Ann. Institut Hydrologie*, 1923-24, p. 143.
(2) *Bull. Soc. chim. biol.*, 1923, 455.
(3) *Bull. Soc. chim. biol.*, 1924, 14.

Dissociation de quelques acides urinaires en fonction du pH.

ACIDES	CONSTANTE de DISSOCIATION	AUTEURS	POURCENTAGE D'ACIDE LIBRE PAR RAPPORT A L'ACIDE TOTAL PRÉSENT					
			*p*H 8	*p*H 7	*p*H 6	*p*H5,5	*p*H 5	*p*H4,523
Acétique . . .	$1,82 \times 10^{-5}$	Lunden.	0,05	0,54	5,2	14,8	35,4	62,2
Acétylacétique. .	$1,5 \times 10^{-4}$	Henderson et Spiro.	0,006	0,06	0,6	2	6,2	16,6
Formique . . .	$2,1 \times 10^{-4}$	His et Paul.	0,004	0,04	0,4	1,4	4,5	12,5
Hippurique. . .	$2,2 \times 10^{-4}$	Ostwald.	0,004	0,04	0,4	1,4	4,3	12
Lactique . . .	$1,4 \times 10^{-4}$	Ostwald.	0,007	0,07	0,7	2,2	6,6	17,6
β Oxybutyrique.	2×10^{-5}	Henderson et Spiro.	0,04	0,49	4,7	13,6	3,3	60
Urique	$1,5 \times 10^{-6}$	His et Paul.	0,6	6,2	40	67,9	87	95,3
Phosphorique. .	$1,95 \times 10^{-7}$	Abbott et Bray.	4,87	33,9	83,7	94,2	98,1	99,37
Carbonique. . .	$3,04 \times 10^{-7}$	Walker et Cormack.	3,1	24,7	76,7	—	97,0	—

On peut tirer de ce tableau les conclusions suivantes (1) :

Pour un *p*H 6,5 à 5,5, les variations de l'acidité sont soumises presque entièrement aux variations du rapport $\frac{PO^4MH^2}{PO^4M^2H}$ et à celles de l'acide urique.

Pour les concentrations en ions H supérieures à 5.5, une part importante peut revenir aux acides organiques (acide β oxybutyrique).

Pour les concentrations en ions H inférieures à la normale l'action de CO^2 et des bicarbonates se fait sentir à partir de *p*H 6,5 (Desgrez et Bierry (2).

On a cherché à mesurer la quantité d'acides organiques existant dans l'urine et la part leur revenant dans l'acidité urinaire ; Van Slyke et Palmer ont montré qu'à *p*H 8, les acides organiques urinaires sont pratiquement entièrement salifiés ; à *p*H 2,7, ils sont pratiquement entièrement libres. Ces auteurs ont proposé une méthode reprise par Goiffon et Nepveux qui ont trouvé chez les adultes normaux un total d'acides organiques évalué de 300 à 500 cmc. N/10 par 24 heures. Pour obtenir le taux réel des acides orga-

(1) Gamble, *Journ. of Biol. Chem.*, mars 1922.
(2) *C. R. Acad. Sciences*, juillet 1923.

niques, il faudrait soustraire de ce chiffre une quantité correspondant à celle de l'ammoniaque, des acides aminés, de la créatinine et de la créatine. Van Slyke et Palmer donnent pour cette correction une valeur moyenne de 150 cmc. Goiffon, avec M. Labbé, Bith et Nepveux proposent le rapport $\frac{\text{acides organiques (en cmc.) N/10}}{\text{urée (en gr.)}}$ qui normalement égale 23 à 37 avec une moyenne de 30.

Guillaumin constate qu'il existe pour un même individu des variations considérables dans la qualité des acides organiques éliminés ; il étudie pour cela l'indice différentiel de dissociation ; le calcul de cet indice est, du reste, assez approximatif (Van Slyke et Palmer).

Goiffon (1) constate que l'ingestion de bicarbonate de soude provoque une augmentation considérable de l'acidurie organique (celle-ci est doublée au moins). Pour expliquer cette augmentation on peut émettre deux hypothèses. Tout d'abord, on peut mettre en avant une action rénale ; les corps filtrent d'autant plus facilement au niveau de l'épithélium rénal qu'ils sont plus ionisés ; Ambard a constaté que le seuil d'élimination des acides organiques est abaissé quand ils sont à l'état de sels. Goiffon rejette cette première hypothèse. Il admet qu'il s'agit d'un ralentissement de leur dégradation résultant d'une diminution de la ventilation pulmonaire, sous l'influence d'une alcalose sanguine.

LE ROLE DU REIN DANS L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS

A. — *L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE DES HUMEURS ET SON MODE GÉNÉRAL DE RÉGULATION*

Le *p*H sanguin physiologique est remarquablement fixe; il est de 7,35. Les variations sont fort peu étendues. On a signalé un *p*H de 7,42 avec le régime végétal et de 7,32 avec le régime carné ; dans les grandes acidoses du coma diabétique on a signalé des *p*H de 7,05. Si on injecte à un lapin dans les veines du HCl étendu, au moment de la mort le *p*H est de 6,4. Le *p*H le plus bas qui ait été constaté pendant la vie est de 6,95 chez l'homme (Cullen), chez le chien (Van Slyke, Austen et Cullen), et chez le lapin (Hasselbach et Lundsgaard).

Cette fixité, indispensable à la vie, suppose un mécanisme complexe permettant d'assurer la régulation acido-basique du sang,

L'équilibre acido-basique du sang est réglé en dernière analyse par la relation $\frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$. Ce rapport chez le sujet sain au repos est remarquablement fixe. A l'état pathologique, ou dans certaines conditions expérimen-

(1) *Presse méd.*, 1927, 1316.

tales, ce rapport peut subir des modifications soit dans le sens de l'alcalose, soit dans celui de l'acidose. Les acidoses et les alcaloses sont dites gazeuses ou non gazeuses suivant que le trouble porte sur le numérateur ou sur le dénominateur ; il en résulte des réactions dans l'organisme tendant à maintenir le rapport constant.

Trois facteurs interviennent : facteur sanguin, facteur respiratoire, facteur rénal. Nous exposerons, en un court résumé, comment on peut, avec Dautrebande, faire la part de ces différents facteurs.

Au moyen des protéines du plasma, de l'hémoglobine, des phosphates « en un mot, au moyen des tampons autres que le bicarbonate, *le sang* minimise l'acidose produite par l'excès de CO^2 libre en fournissant *in situ* à ce dernier des sels alcalins. Le sang peut donc, par ses propres moyens, minimiser jusqu'à un certain point l'acidose. Il fournit aussi directement à l'acide carbonique en excès du bicarbonate supplémentaire ». Mais ce jeu des tampons n'intervient pas si l'acidose n'est pas compensée et que le *p*H est modifié.

Les facteurs *respiratoires* et *rénaux* interviennent pour expulser les acides en excès et (aidés vraisemblablement par les tissus, Henderson et Haggard) fournir des bases supplémentaires à l'organisme.

Le bicarbonate est le seul tampon dont la concentration peut varier sans changement du *p*H. A *p*H maintenu constant, les phosphates et les protéines comprendront toujours la même concentration de sels alcalins, tandis que seule celle du bicarbonate peut être modifiée. Ces phosphates et ces protéines n'entrent en jeu que pour réduire *in situ* une augmentation éventuelle de la concentration en ions H du sang et pour soulager en quelque sorte le centre respiratoire.

La concentration du bicarbonate est représentée par la courbe de dissociation qui répond à l'excès de bicarbonate existant normalement dans le sang aux pressions habituelles d'acide carbonique dans le corps humain.

A *p*H maintenu constant, la courbe de dissociation mesurée aux pressions physiologiques de CO^2 représente la quantité de bicarbonate existant normalement dans le sang, après qu'a été compensé, par le centre respiratoire et les reins, un surplus d'acide ou de base, en entendant par acide aussi bien le CO^2 que les acides non volatils et par base, tous les radicaux alcalins momentanément en excès relatif ou absolu dans le sang (Dautrebande). Cette courbe de dissociation constitue la véritable réserve alcaline de l'organisme ; la vague alcaline maxima théorique étant représentée par le bicarbonate, d'une part, et la quantité de sels alcalins des tampons autres que le bicarbonate qui peuvent se combiner aux acides lorsque le *p*H ne reste plus normal et qu'il s'abaisse jusqu'aux limites les plus basses qui soient compatibles avec la vie (Van Slyke).

L'acidose est dite compensée lorsque le centre respiratoire et les reins réagissent victorieusement, c'est-à-dire lorsqu'ils parviennent à maintenir la relation $\frac{H^2CO^3}{NaHCO^3}$ le plus près possible de la normale et « l'organisme est victorieux dans la lutte contre l'abaissement du *p*H » (Dautrebande).

On voit, dès lors, l'importance du facteur rénal dans ce mécanisme de la régulation acido-basique des humeurs. Nous avons maintenant à exposer le mécanisme physiologique de ce facteur rénal.

B. — *DES MODES D'ACTION DU REIN POUR ASSURER L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE*

Le rein peut intervenir par différents mécanismes :

1° Il peut éliminer les *acides en nature.*

Cette propriété permet déjà à l'organisme de conserver une certaine quantité de bases alcalines : avec une quantité finie et petite de base, l'organisme peut neutraliser ainsi une quantité très grande d'acide (Henderson et Spiro).

L'*acide β oxybutyrique* par exemple peut être éliminé par le rein à l'état libre pour 60 p. 100. Le sang renferme l'acide diacétique et β oxybutyrique à l'état de sels (sodium emprunté aux carbonates) ; or le rein, dans le cas présent, retient les bases et n'élimine que les acides. Si l'administration d'alcalins à haute dose permet de saturer l'acide cétonique (diacétique) et l'acide cétogène (β oxybutyrique) et de rendre plus facile son élimination, elle n'exerce aucune action sur la formation même de ces corps (Desgrez, Bierry et Rathery).

L'*acide urique* circule dans le sang sous forme d'urate acide de sodium, tandis que dans l'urine d'acidité moyenne les 37 p. 100 de cet acide sont libres.

La presque totalité du CO^2 de l'urine est à l'état libre ; l'élimination du CO^2 par le rein retentit sur la réserve alcaline, mais le principal facteur agissant sur l'élimination du CO^2 n'est pas le rein mais le poumon.

On peut admettre d'une façon générale que les acides organiques tels que les acides diacétique et β oxybutyrique peuvent passer dans les urines en grande partie à l'état libre, c'est-à-dire non neutralisés. Les acides minéraux au contraire, comme HCl, SO^4H^2, ne s'éliminent que *saturés* par des bases (ammoniaque ou soude, potasse) ; nous reviendrons plus loin sur ce dernier fait. Nous retiendrons simplement que les acides organiques ont une dissociation très faible. Ambard et Schmid admettent que ces acides ne développent dans le rein qu'une concentration en ions H^+ beaucoup trop faible pour abaisser le seuil des bases minérales et que par suite ils peuvent s'éliminer sans être saturés.

2° Il peut utiliser le *système des tampons.*

Les urines renferment de nombreux tampons.

Les *bicarbonates* ne jouent dans l'urine qu'un rôle minime ; il n'en est pas de même des *phosphates.* L'acide phosphorique se transforme dans le sang surtout en phosphate bimétallique et un peu en phosphate monométallique. Or le rein élimine l'acide phosphorique, en grande partie sous la forme de phosphates monométallique, en sorte qu'il y a pour l'organisme un gain de moitié de la base. Henderson et ses collaborateurs ont insisté

sur ce rôle capital du rein et sur la valeur de ce facteur dans la régulation du métabolisme acido-basique du sang.

Dans toute urine il y a à la fois des phosphates monobasiques et des phosphates bibasiques, mais leur proportion varie et ces variations conditionnent celles du *p*H urinaire.

Avec un *p*H 4,4, tout l'acide phosphorique est presque exclusivement à l'état monométallique.

Avec un *p*H 8, tout l'acide phosphorique est presque exclusivement à l'état bimétallique.

Entre ces deux *p*H extrêmes qui ne sont pas réalisés dans l'urine humaine, on voit un changement de rapport : les phosphates monométalliques prédominent dans les urines acides, les phosphates bimétalliques dans les urines alcalines.

Avec *p*H 5,2		Phosphate monométallique	97	p. 100	Phosphate bimétallique		3	p. 100
— 5,6		—	92	—	—	—	7,2	—
— 5,9		—	87	—	—	—	13	—
— 6		—	83,7	—	—	—	16,3	—
— 6,2	(Fontaine)	—	76,4	—	—	—	23,6	—
— 6,6		—	56,2	—	—	—	43,8	—
— 7	(Fiske)	—	33,9	—	—	—	66,1	—

En réalité des variations importantes se rencontrent chez un même individu durant une même journée, le rein pouvant excréter dans un court espace de temps des urines où dominent les phosphates bimétalliques et des phosphates monométalliques. Ce fait nous montre l'extrême sensibilité du poumon, du rein, en ce qui concerne leur action sur le maintien de l'équilibre acido-basique du sang.

L'addition à l'urine de sels neutres et de particules de sels d'acétates alcalins a-t-elle une influence sur la proportion relative des phosphates mono et bibasiques? Guillaumin, en posant la question, l'a résolue de la façon suivante : Si l'on prend des sels alcalins comme les chlorures, nitrates, sulfates, fortement et à peu près également ionisables, l'addition d'une petite quantité de ces sels est pratiquement sans influence. Par contre, les acétates alcalins exerceraient une action très sensible sur la répartition des phosphates.

La base qui sature l'acide phosphorique est variable ; ce peut être un métal alcalin tel que le potassium et le sodium ; les phosphates bimétalliques excrétés sont alors des phosphates bisodiques ou bipotassiques, phosphates extrêmement solubles, et l'urine reste limpide. Au contraire, si le rein sécrète une urine contenant des sels alcalino-terreux, des sels de calcium par exemple, le phosphate bisodique hypoacide et soluble, formera avec les sels de Ca neutres et solubles, un phosphate bicalcique insoluble. Lescœur et Violle ont montré tout l'intérêt de ce fait dans la genèse des pseudo-phosphaturies avec urines troubles et précipitation des phosphates. A *p*H 6, les urines précipitent par la chaleur, il s'agit là de solution limite, les urines

se trouvant dans la zone des précipitations possibles par un simple surcroît d'apport. A *p*H 6,5, la précipitation se fait même à froid.

3° *Enfin utiliser le rôle de l'ammoniaque qui est d'une importance capitale.* Ambard et Schmid font remarquer que les acides minéraux comme HCl et So^4H^2 ne s'éliminent que saturés par des bases; ils sont neutralisés tantôt par l'ammoniaque, tantôt par la soude et la potasse.

Chez les carnivores la neutralisation se fait par l'ammoniaque, chez les herbivores par la soude et la potasse. Eppinger a montré que cette différence ne tenait pas à la nature de l'espèce animale mais seulement à l'alimentation azotée. L'ammoniaque se forme aux dépens de l'urée ; si à des herbivores on donne de l'urée à ingérer (Eppinger et Tedesco), on constate de l'ammoniurie ; si à des carnivores on donne une alimentation non azotée, on constate une combinaison partielle des acides à la potasse et la soude.

La neutralisation avec l'ammoniaque permet à l'organisme d'économiser sa réserve alcaline ; tandis que celle avec la potasse et la soude amène un départ de bases alcalines; Walter a montré que chez le carnivore il n'y a pas diminution de la réserve alcaline, ni augmentation d'élimination des bases minérales dans les urines en cas d'ingestion limitée d'acide, tandis que chez l'herbivore, dans le même cas, on voit s'abaisser la réserve alcaline et augmenter les bases minérales dans l'urine (Walter, Salkowski).

L'ammoniaque nous apparaît donc comme un facteur important de régulation de l'équilibre acido-basique du sang.

La quantité d'ammoniaque urinaire élevée dans l'acidose, abaissée dans l'alcalose, pourra donner une idée de la réaction sanguine.

Le rapport $\frac{N\,(NH^3)}{N\,(\text{urée})}$ ou index ammoniacal de certains auteurs est normalement aux environs de 5 : la proportion d'azote excrétée dans les urines comme ammoniaque est de 5 p. 100 de l'azote total. Cet index dépend du débit urinaire et du régime alimentaire ; il peut donc s'élever en l'absence de l'acidose.

Lanzenberg (1) a proposé le rapport suivant comme coefficient d'acidose :

$$\frac{\text{NH ammoniaque} + \text{N ac. aminés}}{\text{N urée} + \text{N ammoniaque} + \text{N ac. aminés}}.$$

Il oscille entre 4,18 et 6,31 suivant le régime.

Régime lacté	4,18
Régime mixte	6,31
Régime végétarien	5,21

Ce rapport s'élève dans l'acidose à condition que l'excrétion urinaire ne soit pas contrariée et que le régime ne soit pas trop riche en protéines ; il s'abaisse dans l'alcalose.

Si on fait ingérer à un animal une certaine quantité d'acides minéraux, la

(1) *Thèse de Paris*, 1912.

quantité d'ammoniaque urinaire augmente ; si on lui fait ingérer une certaine quantité de bicarbonate, l'ammoniaque urinaire disparaît.

Normalement la quantité d'ammoniaque éliminée, chez un sujet au régime mixte est de 300 à 500 cmc. 1/10 N par 24 heures. Dans l'acidose on constate une exagération considérable de cette excrétion ; dans l'alcalose l'ammoniaque peut disparaître (Davies, Haldane et Kennaway, Hasselbach et Lindhard, Haldane, Kellas et Kennaway).

Hasselbach (1) montra que dans les urines des sujets sains il y a une relation constante entre l'index ammoniacal $\frac{N\,(NH3)}{N\,(total)}$ et la concentration en ions exprimée en *p*H : à *p*H élevé correspond un chiffre faible d'ammoniaque et vice versa. Sous le nom de coefficient ammoniacal réduit, Hasselbach calcule l'index ammoniacal pour un *p*H donné (5,8) ; chez le sujet normal il est remarquablement fixe de 4 ; dans l'acidose il augmente de façon considérable, il diminue dans l'alcalose.

Marriott et Howland, Hubbard et Munford ont, dans des travaux ultérieurs, montré que l'excrétion ammoniacale varie avec l'acidité de l'urine et avec le volume de l'urine émise, qu'il y avait un rapport entre la concentration en ions H+ et la concentration ammoniacale et non pas entre la concentration en ions H+ et la quantité d'ammoniaque excrétée.

ROLE DU REIN DANS LA FORMATION DE L'AMMONIAQUE

On admettait autrefois que l'ammoniaque était transformée presque entièrement en urée par le foie qui n'aurait laissé passer d'ammoniaque que la quantité nécessaire à la neutralisation des acides.

D'après Nash et Benedict (2), c'est au niveau du rein que se formerait l'ammoniaque. Ambard et Schmid (3), acceptant la théorie de Nash et Benedict, en montrent tout l'intérêt en ce qui concerne l'équilibre acido-basique du sang.

Quand un acide pénètre dans la cellule rénale, il y fait théoriquement régner une certaine concentration en ions H+ ; cette concentration tend à abaisser le seuil des bases minérales (K — Na) ; d'où augmentation du débit de Na et de K sous l'influence d'une excrétion d'acide.

Chez le carnivore, l'injection de HCl détermine de l'ammoniurie. l'HCl ingéré se combine avec le bicarbonate de soude du sang pour donner du NaCl. Cette néoformation de NaCl ne s'accompagne pas d'une plus grande élimination de Na, mais d'une élimination de Cl. Le Na inemployé reste au niveau du rein ; il entre en contact avec l'urée et donne naissance à de l'ammoniaque, qui, n'ayant pas de seuil, est éliminé par le rein.

C'est cette augmentation d'alcalinité au niveau des tubes rénaux qui provoque la formation d'ammoniaque.

(1) *Biochem. Zeitschrift*, 191, 74, 18.
(2) *J. of biol. chem.*, 1921, t. XLVIII, 463-488.
(3) *Arch. mal. reins et app. génito- urinaire*, 1922, t. XX, p. 263-295.

Chez le carnivore en même temps que l'ion H pénètre dans la cellule rénale, l'ammoniaque y pénètre donc aussi et la concentration en ions H est annulée; elle ne va donc pas agir en abaissant les seuils des bases minérales comme précédemment.

L'abaissement des seuils des bases minérales serait fonction des ions H. On peut donc dire que les ions H règlent la position des seuils des bases minérales au niveau du rein.

Lorsque le NaCl arrive au rein, le Cl est éliminé et le Na reste dans le sang; le sodium se retrouve au niveau des espaces intertubulaires, il transforme les substances azotées labiles en ammoniaque, et se transforme à son tour en bicarbonate de soude qui rentre dans la circulation générale. Quant au Cl, éliminé par le rein, sous forme de HCl, il se combine à l'ammoniaque qui vient de se former et s'élimine sous forme de chlorhydrate d'ammoniaque. Ambard fait remarquer qu'il s'agit là d'une réaction couplée (1). Si, en effet, « il ne peut pas se former d'ammoniaque, la bipartition du NaCl ne s'effectue pas et il n'y a pas genèse de bicarbonate. La possibilité pour l'organisme de faire de l'ammoniaque est conditionnée par la présence dans le sang de substances azotées labiles ». Quand le chien ingère du HCl, il survit s'il mange de la viande en abondance, il meurt s'il a une alimentation peu riche en viande (Eppinger). La chèvre, herbivore, succombe si elle ingère du HCl avec un fort abaissement de sa réserve alcaline. Nourrie avec de la viande ou de l'urée, elle résiste et conserve sa réserve alcaline (Eppinger).

LES TROUBLES DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE EN CAS DE FONCTIONNEMENT ANORMAL DES REINS

Le rôle, de toute première importance, du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique du sang, laisse prévoir l'apparition de phénomènes d'acidose ou d'alcalose lorsque le rein ne fonctionne pas normalement (2). On ne retrouve cependant pas de corps acétoniques dans l'urine, seuls quelques auteurs avec Noorden admettent cependant le contraire.

Von Jaksh, dès 1888 (3), pour Dautrebande, fut le premier à signaler un état d'acidose au cours des néphrites. Straub et Schlæyer (4), Porges et Leimdorfer (5), Poulson et Ryffel, Kreiblich et Rolly, Hœsslin, Fischer, Martin, Sellards, étudient le phénomène auquel Peabody (6) en 1914 consacre un très important mémoire. Palmer et Henderson (7), Whitney, Chace et Myers publient sur ce sujet d'intéressants travaux. Rathery et Bordet signalent l'abaissement du CO^2 alvéolaire dans une néphrite azotémique. Desgrez, Bierry et Rathery (8) insistent sur ce fait qu'il faut séparer acidose et acéto-

(1) *Presse méd.*, 1926, 1571.
(2) *Pathol. of metabotism.*, Londres, 1907.
(3) *Zeitschrift f. klin. med.*, 1888.
(4) *Munch. med. Woch.*, 1912, 59.
(5) *Zeitschrift f. klin. med.*, 1913.
(6) *Arch. int. med.*, 1914.
(7) *J. biol. chem.*, 1915.
(8) *Acad. Sciences*, juillet 227.

nurie; qu'il peut exister une acidose chez les néphritiques sans excrétion de corps acétoniques et ils proposent une méthode d'épreuve basée sur les recherches de Sellards. Depuis cette époque l'acidose des néphrites fait l'objet d'un grand nombre de mémoires en France; nous citerons ceux de Weill et Guillaumin, Jeanbrau, Derrien, Olivier, Cristol, Bonnet, Roque et Delore, Cordier, Frejaville, Blum, Delaville et Caulaert, Ambard, etc.

Modes de production des troubles de l'équilibre acido-basique dans les néphrites. — Le rein intervient dans le maintien de l'équilibre acido-basique de 3 façons : *a*) par l'excrétion des acides; *b*) par les tampons et notamment les phosphates; *c*) par l'ammoniaque. L'un quelconque de ces facteurs peut se trouver en défaut.

a) ***Excrétion des acides.*** — Le rein normalement excrète certains acides organiques en nature. Quant aux acides minéraux, ils ne sont éliminés que saturés par des bases ; ce mécanisme peut se trouver troublé dans les néphrites.

L. Blum et ses collaborateurs Delaville et Van Caulaert ont insisté sur les troubles d'excrétion des ions Cl et Na dans les néphrites (1). Ils distinguent : 1° les néphrites avec rétention de Cl, *rétention chlorurée sèche :* le chiffre de Cl normal du sang est 3 gr. 5 à 3 gr. 6, il peut alors s'élever à 4 gr. et à 4 gr. 8, et *exagération d'élimination de Na ;* on constate de l'*hyponatrémie* (au lieu de 3 gr. 40 par litre, on note, un abaissement pouvant aller jusqu'à 2 gr. 40) : d'où *acidose par hypoalcalose et hyperacidité* et 2° les néphrites avec rétention surtout de Na (*alcalose*), la sécrétion du sodium est plus diminuée que celle du chlore. Le va-et-vient du chlore et du Na entre les urines et le sang expliquent les modifications de l'équilibre acido-basique,

Cependant un autre facteur doit entrer en jeu ; car on peut constater que les chiffres exprimant l'état de la réserve alcaline ne correspondent pas toujours aux disproportions trouvées entre Na et Cl dans le sang (2). L. Blum admet que les protéines du sang doivent intervenir. Or celles-ci sont dans les néphrites viciées quantitativement et qualitativement; plus la quantité d'albumine est forte, plus son rôle de tampon doit se manifester. Quant à la qualité des albumines, parfois « leurs propriétés semblent changées au point que cette fonction de tampon n'est plus remplie » ; les protéines du sang ont pris le « caractère acide ».

L. Blum signale par exemple que dans certaines néphrites le Cl du sang qui normalement est entièrement ultrafiltrable devient en partie non ultrafiltrable.

Dans le sang l'ajustement de CO^2 à l'état de bicarbonate au CO^2 dissous

(1) *Soc. biol. Strasbourg*, 12 juin-10 juillet 1925; *Acad. Sciences*, avril 1925; *Presse médicale*, mai 1925.

(2) A ce sujet, L. Blum et ses collaborateurs font remarquer que ces anomalies apparentes proviennent souvent mais non toujours d'erreurs de technique, parce qu'on n'a pas tenu compte des variations de l'hydrémie sanguine.

(3) Ambard (Soc. Bin. Hop. 1927, 28 janvier), *Journ. of. biol. chem.*, 1917, 52.

se réalise essentiellement par le jeu de la sécrétion rénale ; quant au taux du CO^2 dissous dans le sang, il est conditionné par le CO^2 alvéolaire. Or la régulation de la teneur de l'air alvéolaire en CO^2 est fonction de la ventilation pulmonaire. Ceci une fois posé, L. Ambard admet que l'intensité de la ventilation pulmonaire est réglé par la charge des centres nerveux en HCl.

L. Ambard distingue 2 variétés de rétention du chlore :

L'une : *rétention avec hydratation.* C'est une rétention de chlorure de sodium localisée dans l'eau des tissus ; elle a été décrite par Widal et ses élèves et ne s'accompagne pas d'acidose ;

L'autre : *rétention sèche.* C'est une rétention chlorée avec hyponatrémie ; elle serait due à la combinaison des albumines avec l'acide chlorhydrique (chlorhydrate de protéine), elle ne s'accompagne pas d'œdème, mais présente des troubles de la réserve alcaline.

Si ces troubles sont inconstants dans la néphrite avec azotémie cela proviendrait des teneurs différentes en HCl du sang et des tissus (tenant souvent au régime suivi) ; un chiffre élevé en HCl amenant une chute de cette réserve ; un chiffre bas une non-modification ou même une élévation.

b) **Phosphates.** — 1. *Phosphates totaux.* — Fetter (1) étudie les phosphates totaux et les phosphates inorganiques. Les phosphates totaux qui chez le sujet sain sont de 125 mgr. pour 100 cmc. de sang, ne varient dans les néphrites que s'il y a de l'acidose. Dans ce cas, les phosphates totaux peuvent être soit en excès, soit en déficit.

La concentration urinaire des phosphates totaux et leur débit par 24 heures sont normaux chez les néphritiques sans acidose; ils sont toujours abaissés en cas de néphrite avec acidose, que la quantité des phosphastes totaux du sang soit élevée ou basse.

L'exagération des phosphates dans le sang proviendrait d'une accumulation de phosphates acides par manque de sécrétion rénale.

Les phosphates *seraient abaissés* dans le sang lorsque chez les acidosiques néphritiques, l'ammoniaque cesse d'être excrétée en quantité suffisante ; l'organisme utilise alors au maximum les phosphates pour l'excrétion des acides. Cependant Fetter insiste sur ce fait que dans les deux éventualités, la concentration urinaire de ce sel est faible.

2. *Phosphates inorganiques.* — Les phosphates inorganiques chez les sujets normaux sont de 14 mgr. par 100 cmc. de sang. Dans la néphrite avec acidose, il y a toujours accroissement des phosphates inorganiques (28 mgr. en moy.) (Marriott et Haesler) (2) dans le sang que les phosphates totaux soient en excès ou en déficit.

3. Quant au rapport entre les phosphates totaux et les phosphates inorganiques il oscille normalement aux environs de 9 (3); dans les néphrites avec

(1) *Arch. int. med.*, 1923.
(2) *J. of Biol. chem.*, 1917, 52.
(3) Nous reviendrons plus loin sur ce point (Facteurs cellulaires).

acidose il s'abaisse toujours (4 en moyenne) ; il reste normal s'il n'y a pas d'acidose,

On peut conclure de ces faits que « la réserve en phosphates de l'organisme est attaquée au cours des néphrites avec acidose » (Dautrebande).

c) **Ammoniaque.** — Le rein ne peut plus fabriquer l'ammoniaque en quantité suffisante. Contrairement à ce que l'on pensait autrefois, il n'y a pas dans l'urémie augmentation sensible de l'ammoniaque du sang.

Hugounenq et Florence ont cependant dans un cas de néphrite aiguë trouvé le chiffre considérable de 0 gr. 34 ; ils considèrent le fait comme une exception.

En cas d'altération rénale, cette fonction ammoniacale du rein, qui permet à l'organisme d'économiser soude et potasse, est déficiente ; nous avons vu que L. Blum estime que le rein perd dans certains cas la faculté de retenir le Na, on s'explique alors d'après la théorie d'Ambard et Schmid la non-formation d'ammoniaque.

Palmer et Henderson (1) ont constaté que le rapport $\frac{\text{acides titrables}}{\text{ammoniaque}}$ qui normalement est très fixe (0,85) subit des oscillations considérables chez les néphritiques : tantôt très élevé, tantôt très bas ; cela indiquerait que le mécanisme d'élimination des acides ou de l'ammoniaque est troublé. La chute de la réserve en phosphates du sang peut influer sur le rapport $\frac{\text{acides titrable}}{NH^3}$; l'abaissement de ce dernier pouvant être dû jusqu'à un certain point à l'épuisement de la réserve dont dispose l'organisme pour éliminer les acides autres que ceux entrant en combinaison avec l'ammoniaque (J. B. S. Haldane).

On ne peut admettre qu'il existe un rapport entre le degré de l'acidose et l'excrétion de l'ammoniaque seule ou des acides seuls. Par contre, il en existerait un entre le degré de l'acidose et le débit combiné des acides et de l'ammoniaque.

Dautrebande fait remarquer avec Peabody que dans certaines conditions (carence phosphorée) il n'y a pas impossibilité absolue à ce qu'il existe simultanément une acidose profonde dans le sang et une faible concentration d'acide dans les urines. Les deux phénomènes (défaut d'excrétion ou de fabrication d'ammoniaque, et défaut d'excrétion des phosphates) peuvent évidemment exister à la fois.

Ambard insiste sur ce fait (2) que, pour lutter contre l'acidose, l'organisme a besoin de pouvoir former de l'ammoniaque, or pour qu'il en soit ainsi, il est indispensable qu'il existe dans le sang un certain taux d'urée ; si le chiffre d'urée s'abaisse par trop, il en résulterait des phénomènes d'acidose. On s'expliquerait ainsi que chez certains néphritiques on constate des phénomènes d'acidose avec des chiffres d'urée faible. On en pourrait conclure

(1) *Journ. of biol. chem.*, 1913-17.
(2) *Presse méd.*, 1926, 1571.

théoriquement (1) avec Ambard, qu'il pourrait y avoir intérêt à fournir de la viande à ces néphritiques, ou tout au moins de l'urée pour leur permettre de fabriquer de l'ammoniaque.

MANIFESTATIONS CLINIQUES RELEVANT DE CE TROUBLE DE L'ÉQUILIBRE ACIDO-BASIQUE

L'acidose se rencontrerait plus particulièrement dans les néphrites sans œdème en cas de rétention chlorurée sèche (L. Blum) (2). Certains symptômes sont-ils plus particulièrement sous sa dépendance ? La dyspnée de Cheyne-Stokes ne semble pas relever de l'acidose (Ambard, Merklen, Froelich et Schmid); on retrouverait plutôt dans celle-ci de la dyspnée à type de Kussmaul comme dans le diabète (Straub et Schlæyer, Cordier et Delore, M. Labbé (3), Achard (4). Il est difficile à l'heure actuelle de faire la part exacte des symptômes qui reviennent soit à l'intoxication acide, soit à l'alcalose, soit aux autres troubles relevant du fonctionnement rénal.

On a mis sur le compte de l'acidose, la somnolence (Howell, Mouriquand et Cornet), le délire (Weil et Guillaumin), les vomissements. Delore (5) admet que la mort brusque peut relever de l'acidose.

L. Blum (6) pense que l'urémie serait due à la rétention de corps inorganiques que le rein normal extrait. Il en résulterait une dysminéralisation tissulaire qui agirait sur les colloïdes et en particulier sur les albumines. L'acidose ou l'alcalose ne seraient qu'un des effets de cette dysminéralisation, mais ne seraient pas la cause proprement dite de l'urémie qui pourrait survenir sans qu'il y ait acidose.

Chabanier et Mlle Lebert (7) ont à l'opposé des auteurs précédents considéré l'abaissement de la réserve alcaline comme indépendante de l'insuffisance rénale proprement dite, mais comme relevant d'une hyperproduction extra-rénale de valences acides.

Chace et Myers (8) proposent l'administration des alcalins pour combattre l'acidose dans les néphrites aiguës. Cette thérapeutique semble sans effet dans les néphrites chroniques. Du reste la thérapeutique alcaline ne doit pas aller jusqu'à l'alcalinisation de l'urine mais simplement jusqu'à sa neutralisation, sinon l'alcalinité urinaire déterminerait une hyperacidité de la cellule sécrétice rénale, d'où augmentation de son altération.

(1) Dans la pratique, il est possible que l'administration d'urée chez ces malades soit contre-indiquée, car d'autres phénomènes peuvent intervenir peut-être ; la question mérite d'être approfondie.

(2) Blum et Caulaert, *Soc. méd. hôp.*, juin-juillet 1925 ; Caulaert, *Strasbourg médical*, 1925, 5 déc.

(3) *Soc. méd. hôp.*, juin 1925.

(4) *Soc. méd. hôp.*, juillet 1925.

(5) *J. méd. Lyon*, nov.-déc. 1924.

(6) *Soc. biol.*, juillet 1925.

(7) *Congrès Nancy*, 1925.

(8) *J. of the Am. Med. Assoc.*, 6 mars 1920.

MODES DE RECHERCHE ET ÉVALUATION DE L'ACIDOSE DANS LES NEPHRITES

On peut caractériser l'acidose dans les néphrites par différents procédés :

1° *La recherche de la réserve alcaline.* — Ce mode de recherche est le moyen le plus commode et le plus sûr.

Nous rappellerons que la baisse de la réserve alcaline n'est pas d'une façon absolue caractéristique de l'acidose.

Dans l'*acidose gazeuse*, on constate une augmentation des bicarbonates. Celle-ci peut résulter d'un triple mécanisme : excrétion d'acides par les reins, ou rétention d'alcali par suite du trouble rénal, ou enfin passage d'alcali des tissus vers le sang. Inversement dans l'*alcalose gazeuse*, on peut voir survenir un abaissement du bicarbonate relevant d'un triple mécanisme analogue au précédent : passage de bicarbonate dans les urines ; rétention d'acides par les reins; passage d'alcali du sang vers les tissus (Henderson et Haggard).

Par contre, dans l'acidose non gazeuse, la réserve alcaline est abaissée, or, dans les néphrites, sauf en cas de complications pulmonaires surajoutées, il s'agit d'acidose non gazeuse. Delore (1), Cordier et Delore (2), Fréjaville (3) notent l'abaissement de la réserve alcaline au cours de certaines néphrites.

2° *L'abaissement du pH sanguin* : Cullen a trouvé dans un cas de néphrite le chiffre de *p*H sanguin le plus bas qui ait été signalé : 6,95 (Dautrebande). Mais ces modifications du *p*H sont exceptionnelles ;

3° *L'abaissement du pH urinaire* (Palmer). Il faut observer le *p*H à jeun le matin et pendant plusieurs jours et se rappeler que chaque individu a un *p*H qui lui est propre. En général l'examen du seul *p*H n'a pas de valeur.

Fischer note que c'est dans les néphrites aiguës qu'on constate dans l'urine la concentration la plus élevée en ions H; le *p*H aurait alors un certain intérêt pronostique; l'auteur fait dépendre l'œdème et l'albuminurie de l'augmentation de la concentration intra-cellulaire en ions H; l'inhibition de la sécrétion serait le résultat de l'altération de la capacité d'hydratation des colloïdes tissulaires.

Jeanbrau et Cristol (4) insistent sur ce fait que la concentration en ions H de l'urine se rapproche d'autant plus de celle du sang que les reins sont plus lésés. A la suite d'ingestion d'acide phosphorique le rein normal augmente sa concentration en ions H, le *p*H urinaire s'abaisse.

Si on veut comparer l'état fonctionnel des deux reins, on peut utiliser la recherche du *p*H : celui-ci est identique normalement dans les deux reins et s'abaisse notablement après ingestion d'acide. S'il existe des lésions uni-

(1) *Arch. mal. reins et org. génit.-urin.*, 1925.
(2) *Soc. méd. hôp.*, Paris, 1925, *XVIII*e *Congrès français méd.*
(3) *Thèse Lyon*, 1925.
(4) *Congrès Assoc. franç. urologie*, oct. 1924.

latérales, le *p*H urinaire le plus élevé correspond au rein malade. Sous l'influence de l'ingestion d'acide phosphorique, le *p*H du rein malade change peu.

4° *L'épreuve de l'ammoniurie provoquée* (Derrien, Olivier, Jeanbrau, Cristol, Bonnet) (1). L'ingestion d'un acide minéral, comme l'acide phosphorique, provoque une hyperammoniurie sans baisse de la réserve alcaline du sang. Cette hyperammoniurie fait défaut si le rein est lésé ; on peut également utiliser cette méthode pour comparer l'état des deux reins ; les reins normaux réagissent de la même façon des deux côtés.

Le premier degré de l'acidose rénale se traduirait pour Bonnet (2) par une insuffisance de la fonction ammonio-productrice; ce ne serait que secondairement qu'apparaîtrait la baisse de la réserve alcaline.

5° *La tension de l'acide carbonique alvéolaire :* à la condition qu'il n'existe pas de troubles graves de la circulation (Straub et Schlaeyer, Porges, Leimdorfer, Rathery et Bordet). Cette diminution est inconstante (Peabody).

6° Le *coefficient de rétention du bicarbonate de soude ingéré.*

Dans l'acidose non gazeuse, on s'aperçoit que la dose de bicarbonate à faire ingérer pour rendre les urines alcalines est très différente de l'état normal. 5 à 10 gr. chez le sujet normal rendent les urines alcalines au tournesol. Le phénomène avait été vu dans le diabète par Wagner, Levy, L. Blum, Hœsslin, Ficher. Sellards constatait que chez des néphritiques il fallait parfois donner jusqu'à 100 gr. de bicarbonate de soude pour obtenir l'alcalinité urinaire.

Henderson et Palmer, Palmer et Van Slyke, Palmer, Salvesen et Jackson imaginèrent une méthode basée sur les modifications du *p*H urinaire après l'ingestion d'une certaine dose de bicarbonate de soude. Cette technique critiquée par Marshall a été reprise et modifiée par Desgrez, Bierry et Rathery de la façon suivante :

On fait absorber au sujet à jeun (sans bicarbonate de soude pendant 5 jours au moins) 4 gr. de bicarbonate de soude en 2 fois à 1/4 d'heure d'intervalle dans 200 cmc. d'eau. On avait d'abord fait uriner le matin à 6 h. 30, on recueille l'urine de 6 h. 30 à 8 h. 30, puis on fait ingérer le bicarbonate et on recueille les urines d'heure en heure après l'ingestion. On suit sur ces échantillons les variations du *p*H urinaire et de l'acide carbonique.

On dira que l'organisme a réagi à l'ingestion de bicarbonate de soude, lorsqu'on observera une réduction de l'acidité ionique urinaire égale ou supérieure à six fois sa valeur initiale H dans les 5 heures suivant l'ingestion du bicarbonate.

Chez le sujet normal, au bout d'une heure, on observe en général une réponse traduite par un changement notable dans les chiffres initiaux. Il n'en est pas de même en cas d'acidose.

Cette dernière épreuve serait particulièrement sensible. Elle aurait permis à Bierry, Rathery et Sigwald de déceler l'acidose alors que la réserve alcaline était presque normale.

(1) *Thèse Montpellier*, 1925.
(2) *C. R. Acad. Sciences*, 10 juillet 1922.

7° Walter Palmer considère le rapport $\frac{\text{acidité libre}}{\text{acidité totale}}$ comme l'indice de capacité du rein à éliminer les acides.

Ce rapport serait très altéré dans les néphrites dites glomérulaires pour Walter Palmer. Nous ne pensons pas du reste qu'on doive admettre l'existence de ces néphrites glomérulaires ; une pareille division des néphrites ne correspondant pas pour nous à la réalité des faits constatés.

TRAVAIL DU REIN

L'urine étant plus concentrée que le plasma sanguin, et le rein n'extrayant du sang que des sels laissant les protéines dans le serum, cet organe accomplit ainsi un *travail*.

Un certain nombre d'auteurs ont tenté de chiffrer ce travail. Dreser (1), en 1892, proposa la formule :

$$A = 100a\ (\log X_1 - \log X_2).$$

A = travail;
a = solides du plasma et de l'urine;
X_1 = quantité d'eau du plasma;
X_2 = quantité d'eau dans l'urine.

D'après cette formule le travail effectué contre la résistance osmotique sécrétant 200 cmc. d'urine de $\Delta = -2{,}3$ en partant d'un Δsérum $= -0{,}56$, serait de 37 kgr. m.

Galeotti employa une formule plus compliquée; en prenant l'exemple donné par Dreser; elle donne comme travail du rein 42,91 kgr. m. au lieu de 37.

Ces deux formules ingénieuses ne traduisent pas en réalité le véritable travail du rein, car elles ne tiennent pas compte du travail résultant des efforts de concentration différents pour chacune des substances; celles-ci sont en réalité concentrées dans des proportions différentes. Il y a là un travail individuel pour chacune de ces substances. Barcroft et Brody (1905) (2) font remarquer également que ces formules ne tiennent compte que très insuffisamment des phénomènes d'oxydation.

Rhorer (3) se contentant de mesurer le seul travail exécuté par le rein pour concentrer NaCl et urée choisit l'exemple suivant :

Sang	0,6	p. 100	NaCl
—	0,06	—	urée
Urine	1,2	—	NaCl
—	2,4	—	urée

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1892.
(2) *Journal of Physiol.*, 1905-1906.
(3) *Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1905; *Centralblatt f. Physiol.*, 1907.

Le travail effectué pour 1 litre d'urine monterait pour :

NaCl	18,28 kgr. m.
Urée	290 —
Global	308,28 —

La formule de Galeotti n'avait donné que 127,2 kgr. m. ou un peu plus du tiers de celle trouvée pour le NaCl et l'urée seulement.

Ces chiffres de Rhorer sont eux-mêmes très approximatifs : 1.000 cmc. d'urine ordinaire doivent correspondre à un travail minimum de 500 kgr. m.

En tâchant d'utiliser cette notion du travail de concentration individuelle de chaque substance, Magnus, en 1909 (1), s'appuyant sur les calculs de Bredy, et Hill à l'instigation de Barcroft en 1914, ont proposé des formules plus compliquées encore.

a, b, c, etc., représentent les concentrations des différentes substances dans le sang (*b*) et l'urine (*u*).

Pour former 1 litre d'urine le travail A du rein serait donné par la formule :

$$A = RT\left(a_u \log \frac{a_u}{a_b} - (a_u - a_b) + b_u \log \frac{b_u}{b_b} - (b_u - b_b) + \ldots\right).$$

d'où :

C_u indiquant la concentration dans l'urine;
C_b — — le sang.

on tire (2) :

$$A = RT\left[\Sigma\left(Cu \log \frac{C_u}{C_b}\right) + \Sigma\, c_b - \Sigma C_u\right].$$

Cushny fait remarquer que si cette formule tient compte du travail fourni pour surmonter la résistance osmotique, même en supposant que toutes les substances du sang et de l'urine soient ainsi connues et analysées, on n'en pourrait déduire que cette formule traduit exactement le travail du rein, car elle ne tient pas compte de l'énergie dépensée par le travail de passage des molécules à travers les cellules et le long des tubes ; il faut également faire la part du travail propre des cellules rénales, si on admet que l'acte sécrétoire constitue un phénomène réellement actif.

On voit donc que le calcul du travail du rein ne peut être obtenu et que les chiffres fournis sont certainement en dessous de la réalité.

ÉCHANGES GAZEUX DANS LE REIN

Cl. Bernard en 1859 (3) montre que pendant la diurèse le sang de la veine rénale est rouge, brillant comme celui de la veine sous-maxillaire pendant la stimulation de la corde du tympan. *Fleischauer* (4) constate seulement que le sang de la veine rénale est toujours plus rouge que celui de la

(1) *Oppenheimer's Handbuch der Brochemie*, 1909.
(2) — R = the gas constant et T = absolute temperature.
(3) *Leçons sur les propriétés physiol. des liquides de l'organisme*, 1859.
(4) *Eckhard's Beiträge z. Anat. u. Phys.*, 1872.

veine cave ; Lœwi (1) établit que dans certaines diurèses le sang de la veine rénale est beaucoup plus rouge.

Grijns (2) montre que dans le bassinet l'urine a une température plus élevée que le sang artériel.

Barcroft et Brodie (3) en comparant les gaz des sangs de l'artère et de la veine rénale, admettent que normalement le rein consomme plus d'O que la moyenne des tissus du corps (ce qui s'explique parce que ces autres tissus renferment des os, de la graisse, etc.). Cruishbank et Takenchi estiment que la consommation d'oxygène par le rein humain est 10 fois plus grande que celui de la moyenne des autres tissus de l'organisme humain.

Barcroft et Brodie, chez le chien, donnent comme consommation d'O par gramme de rein et par minute, 0 cmc. 008-0 cmc. 075 ;

Bainbridge et Evans (4), chez le chien, trouvent 0 cmc. 04 par gramme et par minute; Tribe et Barcroft, chez le lapin, 0 cmc. 082 par gramme et par minute.

Dans certaines formes de diurèse l'O absorbé pourrait s'élever considérablement : de 0 cmc. 06 à 0 cmc. 28 par gramme et par minute.

Cruishbank et Takenchi (5), chez le chat, en comprimant la veine rénale, diminuent la vitesse de circulation intra-rénale, la consommation d'O reste alors constante à 0 cmc. 06 par gramme de rein et par minute, et le total consommé par le rein pourrait s'élever à plus de 10 p. 100 de celui pris par le corps tout entier.

La mesure du CO^2 donne peu d'indications; le chiffre peut rester inchangé pendant une diurèse active, bien que le plus souvent on constate des modifications parfois comparables à celles signalées plus haut pour l'O.

Barcroft et Brodie (6) concluent que si, au cours d'une diurèse provoquée (injection intra-veineuse d'urée) la consommation d'O s'accroît, il n'y a aucun rapport même approché entre le volume d'urine sécrétée et celle du gaz absorbé ; il n'y a aucun rapport entre la quantité d'O absorbé et de CO^2 produit.

Barcroft et Straub (7) ont comparé la consommation d'oxygène par le rein pendant la sécrétion normale à celle résultant de l'injection de solution de Ringer ou de sulfate.

L'injection de liquide de Ringer détermine une exagération notable du volume d'urine excrétée, du NaCl et du sulfate éliminés, tandis que la *consommation d'oxygène reste inchangée.* L'injection de sulfate de soude ou d'urée au contraire amène une exagération de la consommation d'O. Barcroft et Straub en concluent que la diurèse de Ringer « est le résultat d'un simple processus physique qui ne nécessite aucune augmentation de déploiement d'énergie de la part des tubes ». Nous rappellerons que le liquide de

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1905.
(2) *Arch. f. Anat. u. Physiol.*, 1893.
(3) *J. of Physiol.*, 1905-1901-1906.
(4) *J. of Physiol.*, 1914.
(5) *J. of Physiol.*, juillet 1925.
(6) *J. of Physiol.*, 1904, XXXII, p. 18
(7) *J. of Phys.*, 1910-1911.

Ringer provoque une diurèse qu'on pourrait assimiler à une simple filtration, toute différente de la sécrétion normale urinaire. Les cellules rénales sont profondément altérées à la suite de perfusion par du liquide de Ringer pur, ce dernier lésant nettement la cellule rénale.

Cushny estime que ces expériences apportent un appui important à sa théorie, elles montrent que la sécrétion des constituants urinaires ne provient pas d'une « action vitale » mais qu'il résulte en grande partie d'une filtration avec réabsorption. Si la diurèse avec le sulfate s'accompagne d'une exagération de consommation d'O, c'est qu'il s'agit là d'un sel non absorbable présent en quantité anormale dans le filtrat et que cela nécessite de la part du rein un travail plus fort pour surmonter la résistance osmotique; il y a là un travail spécial surajouté qui est autre chose que la simple excrétion des sulfates (Cushny).

Barcroft a essayé d'étudier la consommation d'O à la suite de la perfusion chez la grenouille soit du système rénal porte, soit de l'artère rénale. La consommation d'O n'est augmentée que lorsque, lors de la perfusion par le système porte rénal, on ajoute de la caféine au Ringer et que la diurèse survient; on constate la même augmentation après addition de sulfate qui ne cause pas de diurèse. Quand la solution de Ringer est perfusée à travers la veine porte rénale seulement puisqu'on perfuse ensuite par l'artère rénale, on constate une élévation marquée de la consommation d'O même lorsque la quantité du fluide total passant à travers le rein reste inchangée. Barcroft conclut à un travail à la fois capsulaire et tubulaire. Toutes ces méthodes de recherche sont délicates et demandent à être reprises.

RYTHME SÉCRÉTOIRE NORMAL

La sécrétion urinaire globale subit dans les 24 heures une série d'oscillations.

Chacun des repas est suivi immédiatement de phénomènes d'oligurie immédiate, puis de polyurie relative dans les deux ou trois heures qui suivent.

Dans l'intervalle des repas et notamment pendant la nuit, l'urine est moins abondante; on admet que dans les huit heures de sommeil le volume des urines n'atteint pas le quart du volume uriné dans les 24 heures.

Un rein lésé tend à égaliser sa sécrétion (Albarran).

SÉCRÉTION COMPARÉE DES DEUX REINS

Les *deux reins sécrètent-ils en même temps la même quantité d'urine* et celle-ci est-elle *de même composition?*

Les auteurs ont émis à ce sujet des opinions différentes :

1° Les deux reins sécrètent une quantité égale d'urine; le pourcentage d'urée, de NaCl, la concentration moléculaire sont identiques.

Casper et Richter, Strauss, Bardier et Frenkel estiment que le débit est identique dans les deux reins normalement; il ne se modifie qu'en cas d'injection intra-veineuse de liquide diurétique, à ce moment l'inégalité de débit apparaît;

2° Il existe une alternance fonctionnelle entre les deux reins (Landois);

3° La *sécrétion des deux reins est absolument indépendante.*

Goll et Ludwig notent qu'il existe des quantités différentes dans le même espace de temps. Max Hermann admet que l'élimination pour chaque rein est indépendante de l'autre (quantité et concentration); l'urée prédominerait dans l'urine la plus abondante, il en serait de même pour le NaCl mais non toujours; à égalité de volume il existerait souvent des inégalités de concentration uréique.

Grutzner chez des chiens eurarisés et après section de la moelle cervicale note une augmentation tantôt à droite, tantôt à gauche.

Lepine et Boulud (1) constatent après recueil d'urine séparé dans les deux uretères pendant 1 ou 2 heures qu'il n'existe pas de balancement entre la sécrétion des reins; il existerait une certaine différence dans le volume excrété en général au profit du rein droit mais les variations sont peu considérables.

Par contre la composition d'urine diffère pour NaCl et glucose.

	Droit.	Gauche.
Eau	23	21
Urée	0,253	0,257
NaCl	0,308	0,233
Glucose	0,382	0,314

Si on injecte du glucose ou du NaCl on constate qu'un des deux reins répond mieux que l'autre; ordinairement c'est le droit.

Albarran a fait une étude minutieuse de la sécrétion des deux reins chez l'homme et chez le chat, il arrive aux conclusions suivantes :

Volume : 2 premières heures. — Si les reins sont d'égal volume on constate une différence de 5 à 7 p. 100 dans le volume sécrété. Si les reins sont très différents de volume, la différence est beaucoup plus marquée.

10 à 12 heures. — On arrive à des quantités sensiblement identiques. Mais avec des différences d'un côté à l'autre dans des périodes de 4 heures.

Urée : 2 premières heures. — Le *pourcentage* atteint des différences parfois considérables : 20 gr. à droite, 16 gr. à gauche. Ordinairement la différence est de 1/10.

10 à 12 heures. — Les différences s'égalisent avec des différences en plus ou en moins pour un rein.

Si on étudie non plus le *pourcentage* mais la *quantité réelle* d'urine excrétée on constate :

2 premières heures. — Les quantités diffèrent de moins de 2 cgr. (parfois 12 cgr.).

(1) *Jour. Urologie*, 1914-1915.

10 à 12 heures. — L'écart entre les deux reins est de 5 à 8 cgr., parfois 28 cgr.

Il semble donc que les différences soient moins marquées que pour le volume et le pourcentage d'urée.

Le NaCl, l'acide phosphorique suivent sensiblement sinon tout à fait les variations de l'urée.

Albarran conclut que si on étudie l'urine des deux reins pendant 1/4 d'heure ou une 1/2 heure on constate normalement des variations de 10 à 32 p. 100.

En 3/4 d'heure les écarts sont de 15 p. 100
En 1 heure — 10 —

Ces différences sont plus marquées si le sujet urine peu, elles le sont beaucoup moins si le sujet urine beaucoup.

Aussi Albarran estime que la valeur de la sécrétion d'un rein par rapport à l'autre varie avec le moment considéré. Ces variations sont telles dans les courts espaces de 1/4 à une 1/2 heure qu'on peut voir un rein normal fournir 30 p. 100 de moins de travail sécrétoire que son congénère. Il faudra donc quand on voudra comparer la sécrétion des deux reins faire porter son observation sur un laps de temps suffisamment long (au moins 1 heure) et provoquer de la diurèse (faire boire abondamment).

Le rein qui fonctionne mal élimine en général moins bien l'eau, le NaCl et l'urée. Il fonctionne d'une façon plus *constante* et plus *uniforme* que le rein sain et répond moins bien à un *surcroît de fonctionnement.*

Nous avons repris ces expériences chez des chiens en ayant soin de ne pas les anesthésier et de placer des canules dans les deux uretères de façon à recueillir l'urine et en les traumatisant le moins possible. Nous avons remarqué que dans ces cas il existe une période de latence variable avec les animaux, parfois fort courte, parfois très longue, pendant laquelle la sécrétion ne se produit pas; chez certains animaux on n'obtient même aucune sécrétion en attendant plusieurs heures. Il est certain que l'introduction de canule dans les uretères modifie la sécrétion urinaire; cependant, comme l'effet se produit sur les deux reins, cela n'empêche pas de se rendre compte du mode de sécrétion dans les deux reins dans des circonstances identiques. Nos expériences sont au nombre de 31. Nous faisions de multiples recueils d'urine dans des temps variables, 2 minutes, 10 minutes, 20 minutes, 30 minutes, 1 heure, etc. Nous exposerons nos résultats de la façon suivante :

a) *On se contente d'observer la sécrétion des reins sans faire aucune injection.*

	R. dr.	R. g.		R. dr.	R. g.
Chien Adel.	0,107	0,107	—	0,1	0,1
—	0,11	0,117	Chien Aurel.	0,211	0,044
—	0,161	0,096	—	0,1	0,1
—	0,147	0,073	—	0,088	0,122
Chien R. . .	0,116	0,096	—	0,1	0,24
—	0,125	0,121	—	0,13	0,08
Chien Cach.	0,071	0,10	—	0,1	0,125
—	0,071	0,068	—	0,083	0,166
—	0,096	0,092			

Les volumes sont ramenés à 1 minute. Le volume d'urine reste rarement semblable dans les deux reins au cours d'un certain laps de temps. Les modifications se font d'une façon très variable; ce n'est pas toujours le *même rein qui sécrète le plus* et il *n'y a aucune régularité dans ces variations.*

D'autre part *un même rein sécrète bien rarement la même quantité d'urine dans l'unité de temps.*

Le pourcentage du NaCl est tantôt identique, tantôt différent 2,04 d'un côté, 2,97 de l'autre; 2,51 d'un côté, 3,51 de l'autre. Ce pourcentage *varie dans les deux reins d'un prélèvement à l'autre,* et ce pourcentage est également assez *différent d'un sujet à l'autre.* Il paraît en être de même pour l'urée.

b) *On détermine de la polyurie soit par injection intra-veineuse de solution glucosée hypertonique soit par injection sous-cutanée de NaCl.*

	Vol.	NaCl p. 1.000	Urée p. 1.000	Vol.	NaCl p. 1.000	Urée p. 1.000
EXPER. AUREL (1)		DROIT			GAUCHE	
Avant injection.	0,076	1,46	10,13	0,076	1,46	10,66
Après	2,5	0,70	5,13	2,87	0,92	2,75
—	1,8	0,70	2,50	1,9	0,75	2,60
—	1,3	0,87	2,83	1,4	0,70	2,80
—	0,77	0,70	4	0,83	0,81	3,86
—	0,305	0,58	6,05	0,416	0,49	6,26
—	0,157	0,58	10	0,185	0,58	10,53
—	0,121	0,97	15,78	0,150	0,36	16,80
—	0,155	1,25	16,44	0,155	1,46	17,06
Exp. Bern. . .	5	2,78	2,89	7,37	2,92	2,30
— . . .	2,18	2,05	2,23	3,22	2,05	2,10
— . . .	0,46	1,17	5,79	0,56	1,17	5,85
Chien Aub. avant	0,106	0,73	13,24	0,09	0,59	15,68
Chien Aub. après	6,16	1,76	2,08	7,3	1,87	1,84
— . .	4,5	1,76	0,92	5,25	1,99	0,78
— . .	3,66	1,64	0,78	4,33	1,76	0,92
Chien Sim . .	0,133	0,49	2,66	0,27	0,37	2,24
— . .	0,185	0,29	2,68	0,336	0.29	2,50
— . .	0,127	0,44	3,46	0,285	0,20	3,55

(1) Dans toutes ces expériences les volumes sont ramenés à une minute,

Ces expériences nous permettent d'émettre les conclusions suivantes très importantes :

1° La polyurie provoquée détermine d'une façon générale au niveau des deux reins une augmentation *brusque du volume des urines* qui peu à peu va en s'atténuant, l'urée et le NaCl subissent à ce moment une déconcentration nette.

A mesure que le volume décroît le pourcentage en chlorures s'abaisse, mais la concentration en urée s'accroît : il y a là une dissociation très nette entre les deux phénomènes. Cependant la décroissance de concentration de NaCl n'est pas régulière, il existe des irrégularités très nettes dans la courbe.

2° En analysant de plus près les phénomènes, nous trouvons:

1° Qu'un même rein sécrète l'urine avec de *très grandes variations d'un moment à l'autre:* soit en ce qui concerne le volume, soit en ce qui concerne la concentration de NaCl et de l'urée.

Il y a entre le NaCl et l'urée, au point de vue de la concentration, une indépendance très nette, l'augmentation de la concentration se faisant tantôt pour les deux, tantôt pour un seul avec déconcentration de l'autre, etc.

2° Que la comparaison entre le mode de sécrétion des deux reins nous montre que :

a) Les deux reins sécrètent parfois un volume égal d'urée, parfois un volume très inégal avec prédominance fréquente pour le même rein ;

b) Que pour NaCl, les concentrations varient d'un rein à l'autre, tantôt plus marquées à droite, tantôt à égalité ; tantôt plus marquées à gauche. La concentration est *indépendante du volume d'urine sécrétée;*

c) Que pour l'urée, on constate les *mêmes différences* que pour NaCl, mais ces différences ne se font pas toujours dans le même sens; tantôt c'est NaCl qui est plus concentré dans un rein, tantôt c'est l'urée, tantôt NaCl et urée sont à la fois plus concentrés dans un des deux reins que dans l'autre ; il n'y *a aucune alternance fonctionnelle fixe.*

Nous avons fait agir des diurétiques comme l'allylthéobromine, la spartéine, la caféine ; nous avons utilisé la morphine, le chloralose, l'atropine ; nous avons constaté toujours les mêmes variations :

Nous concluons que :

1° Un *rein sécrète l'urine à des concentrations variables* d'un moment à l'autre en ce qui concerne NaCl et urée, de même le débit urinaire varie sensiblement d'un moment à l'autre;

2° Les deux reins ne *fonctionnent pas d'une façon identique ;* suivant les moments, c'est tantôt un rein, tantôt l'autre qui sécrète le plus abondamment et qui émet des urines plus concentrées en NaCl et en urée;

3° Il existe une *indépendance très nette* entre les sécrétions de l'eau, de NaCl et de l'urée, la concentration de l'une n'étant pas nécessairement suivie de la déconcentration de l'autre.

Non seulement les deux reins sont indépendants l'un de l'autre au point de vue de leur sécrétion, mais on pourrait même admettre que chaque tube urinifère est indépendant de son voisin ; on s'expliquerait de la sorte d'une

part l'extrême variation de la sécrétion d'un même rein, les alternances des figures histologiques et même les localisations insulaires habituelles des lésions anatomo-pathologiques; il est fort possible que le rein soit plus sensible à une toxine ou à un poison suivant qu'il est touché à une période différente de son fonctionnement.

FACTEURS MÉCANIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

Nous étudierons dans ce chapitre :

I. La quantité de sang qui circule normalement dans le rein.

II. Le rôle de la circulation sanguine.

III. La pression de sécrétion.

QUANTITÉ DE SANG CIRCULANT DANS LE REIN

Les chiffres admis par Heidenhain, Landergren et Tigerstedt sont beaucoup trop bas.

Tribe et Barcroft (1) admettent pour le rein du lapin, que 2 cmc. de sang passent à travers l'organe par gramme et par minute.

Barcroft chez le chat donne le chiffre de 36 cmc. que Cushny trouve trop faible ; Barcroft et Brodie (2) chez le chien 2 cmc. par gramme et par minute ; Burton-Opitz et Lucas, 1 cmc. 5 par gramme et par minute.

On peut conclure que le rein est irrigué *avec près de deux fois son poids de sang par minute.*

Si on admet que le poids des reins représente 0,8 à 0,9 p. 100 du poids du corps et celui dû sang total 7,5 p. 100 (3), on voit que la totalité du sang du corps passe à travers les reins en 5 minutes environ.

Si les proportions précédentes sont admises chez l'homme, le rein humain recevrait en 24 heures 1.000 à 1.500 litres de sang; si on n'admet que 0,4 à 0,5 p. 100 comme rapport poids du rein au poids total, la quantité de sang circulant dans le rein excéderait par jour 700 litres.

Ces chiffres sont très approximatifs, car ils ne tiennent pas compte des variations de la circulation dans le rein qui se produisent très fréquemment.

(1) *Process. Phys. Soc.*, 1916 ; *Journ. of Phys.*, 1916.

(2) *Journ. of Phys.*, 1905-06.

(3) La masse du sang est en moyenne de 1/12 du poids du corps chez la souris, 1/20 chez la grenouille, 1/13 chez l'homme, le lapin, le chat et le chien.

ROLE DE LA CIRCULATION SANGUINE

La sécrétion du rein, plus qu'aucune des sécrétions des autres glandes de l'économie, semble au premier abord influencée par la circulation sanguine. Aucune autre glande ne répond plus promptement aux modifications expérimentales de la pression sanguine par des modifications de la sécrétion.

Nous allons tout d'abord exposer les différentes expériences montrant l'influence de la circulation sur la sécrétion du rein. Nous verrons ensuite les différentes hypothèses proposées pour expliquer ce mode d'action.

Cushny fait très justement remarquer que normalement ces influences mécaniques jouent relativement peu, car ce n'est qu'expérimentalement qu'on provoque des variations importantes de ces facteurs mécaniques. On peut excepter cependant le rôle du sommeil qui ralentit la circulation. Pathologiquement au contraire, ces facteurs mécaniques interviennent souvent (troubles cardiaques par exemple).

A. — TECHNIQUE DE RECHERCHE POUR S'ASSURER DE L'ÉTAT DE LA CIRCULATION RÉNALE

On a utilisé, pour se rendre compte des modifications dans l'état de la circulation rénale, divers procédés :

1° ***Oncomètre.*** — Avec l'oncomètre on mesure le volume du rein (Starling Roy et Cohnheim, Thompson, Gottlieb et Magnus, Lamy et Mayer). La plupart des auteurs constatèrent que le volume du rein augmentait parallèlement avec l'augmentation de la diurèse.

Cependant Schlayer notait un accroissement de volume, parfois sans exagération de la diurèse. Alcock et Lœwi, en entourant le rein de plâtre et en mettant obstacle à la dilatation, n'empêchaient pas la diurèse expérimentale de se produire. Lœwi, Fletcher et Henderson firent la même constatation avec la caféine, mais le sang de la veine rénale devenait très rouge ; les auteurs concluent à une dilatation vasculaire sans augmentation de volume du rein.

En réalité l'augmentation de volume du rein ne traduit nullement nécessairement des modifications circulatoires; Lamy, Mayer et Rathery ont montré notamment qu'au cours des diurèses provoquées, on constatait une dilatation considérable des tubes contournés et des espaces intertubulaires. Et inversement les vaisseaux rénaux dilatés peuvent comprimer les tubes rénaux et réduire les espaces intertubulaires sans qu'il se produise de modifications globales de volume du rein ; d'autre part, l'augmentation de volume du rein peut tenir à une augmentation de liquide dans les tubules.

(1) *Journ. de Phys. et Path. gén.*

2° ***Débit de la veine rénale.*** — On compare le débit de la veine rénale avant, pendant et après l'expérience. Les rendements obtenus ainsi sont beaucoup plus précis. Cependant tout le sang veineux du rein ne passe pas par la veine rénale.

3° ***Modifications de la pression au cours de la perfusion.*** (Voir chapitre Perfusion rénale.)

B. — EFFETS RÉSULTANT DE MODIFICATIONS DE LA CIRCULATION SANGUINE

1° ***Action sur les artères.*** — Pression artérielle. — Goll (1), en 1854, montra que chez le chien, la chute de la pression artérielle produite par la saignée ou l'excitation du vague, détermine une diminution de la sécrétion; en rétablissant la pression sanguine (réinjection du sang), la sécrétion se rétablit. De même en élevant la pression dans l'aorte par ligature d'un certain nombre de ses branches, la sécrétion de l'urine augmente. Ces expériences étaient un peu grossières, car les modifications de la pression par ces méthodes expérimentales atteignaient d'autres organes que le rein.

Toute élévation de la pression sanguine générale augmente la sécrétion urinaire, toute chute de la pression la diminue. Mais dans ces deux cas il ne semble pas que les variations de la pression à elles seules suffisent à influencer la diurèse; il est indispensable qu'il se surajoute une modification dans l'*état des capillaires rénaux.*

Toute élévation de la pression qui s'accompagne de vaso-constriction n'amène pas d'augmentation de la diurèse, toute chute de la pression qui survient en même temps que de la vaso-dilatation ne diminue pas le flot urinaire.

L'*augmentation du flot sanguin à travers le rein* est un facteur de premier ordre; la simple élévation de la pression ne suffit donc pas, comme le pensait Ludwig, à augmenter la sécrétion urinaire.

Richards et Plant (2), en perfusant le rein dans de bonnes conditions, notent que, ce qui importe le plus pour la sécrétion, ce n'est pas l'élévation de la pression artérielle mais la *quantité du flot sanguin qui traverse le rein.*

Lamy et Mayer (3) ont aussi montré, en comparant le débit de la veine rénale avec le débit aqueux de l'urine, qu'il existait un parallélisme entre ces deux facteurs, mais ce parallélisme n'est pas constant.

Arthus, en injectant à des lapins de la peptone de Witte, détermine une chute de la pression artérielle; en même temps la sécrétion urinaire diminue. Il en conclut qu'il existe bien un rapport entre la pression artérielle et la sécrétion, car lorsque la tension remonte, la sécrétion se rétablit; mais il ajoute

(1) *Zeitschr. f. rat. med.*, 1854.
(2) *Journ. of. Pharmac and Exp. Ther.*, 1915.
(3) *C. R. Soc. biol.*, 1903.

que malgré la chute de la tension artérielle on peut provoquer de la polyurie par une injection aqueuse abondante. Il admet qu'il y a indépendance entre la pression artérielle et la diurèse . Ambard objecte à ces expériences que l'injection de peptone agit par un mécanisme plus complexe que la simple hypotension.

Occlusion des artères. — Hermann, déterminant l'occlusion incomplète de l'artère rénale, réduit l'apport sanguin et diminue la sécrétion. La sécrétion n'est pas seulement diminuée mais modifiée qualitativement. (Voir chapitre Oblitération partielle et ligature de l'artère rénale.)

2° ***Modification des vaso-moteurs.*** — Cette modification est réalisée surtout en agissant par l'intermédiaire du système nerveux.

Nous renvoyons le lecteur au chapitre concernant la physiologie du système nerveux du rein.

Nous rappelons simplement qu'en excitant le splanchnique on provoque une vaso-constriction dans le rein et on atténue la sécrétion ; que la section du splanchnique augmentant le flot sanguin à travers le rein exagère la sécrétion de l'urine.

Burton, Opitz et Lucas (1) ont montré les modifications parallèles du débit de la veine rénale, sous ces diverses influences.

Nous citerons également le rôle de la piqûre bulbaire de Cl. Bernard, réservant la question de l'influence spécifique des nerfs sur la sécrétion, traitée ailleurs.

L. Ambard et Papin sur un rein énervé ont pu montrer qu'en modifiant dans ce seul rein la rapidité de la circulation vasculaire, on déterminait par la seule variation du débit sanguin une modification de la sécrétion dans l'un des deux reins de l'animal ; le rein à circulation accrue sécrétait plus.

3° ***Oblitération ou occlusion veineuse*** (Voir chapitre sur ligature et occlusion de la veine rénale). — Lorsqu'on met obstacle à la circulation veineuse, la pression dans les capillaires glomérulaires s'élève ; il y a augmentation de pression sans augmentation dans la masse du liquide traversant le rein.

Ludwig et la plupart des auteurs notent dans ce cas une diminution de la sécrétion par suite de la gêne mécanique survenant dans le rein par suite de la stase veineuse.

D'autres auteurs avec Rowntree, Fitz et Geraghty en maintenant, pendant plusieurs semaines, une obstruction veineuse partielle notent une augmentation de la sécrétion. Paneth admet que la diurèse saline n'est pas entravée par la congestion passive provenant de la veine.

4° ***En augmentant la masse du sang.*** — Il semble de prime abord que l'augmentation de la masse sanguine soit facile à réaliser. En fait, si on veut envisager l'intervention exclusive sur la sécrétion, de l'augmentation de la

(1) *Pluger's arch. f. d. ges. physiol.*, 1908 ; *J. of. exp. med.*, 1911.

masse totale sanguine, on se heurte de suite à des difficultés expérimentales presque insurmontables.

Dans le plasma sanguin, l'eau ainsi que les cristalloïdes qui y sont dissous, est intimement liée aux colloïdes (albumine) comme l'eau de dissolution dans une solution de gélatine. C'est pour cette raison que nous ne parlerons pas ici des injections de solutions salines, car des facteurs complexes interviennent. Nous nous en tiendrons aux seuls effets de la transfusion.

On sait que la quantité de sang dans la circulation peut être augmentés de 50 à 100 p. 100 sans modification de la sécrétion urinaire (Ponfick et Rhorer).

Mais toute une série de facteurs peuvent entrer en jeu.

a) Il faut que l'animal donneur soit strictement dans le même état de nutrition que l'animal receveur et n'ait reçu aucun médicament.

Magnus (1) constate que lorsque l'animal saigné a reçu précédemment une injection de sulfate de soude, la transfusion détermine de la polyurie. De même, si le donneur était en état de jeûne et le receveur bien nourri, on constatait après la transfusion une polyurie légère (l'inverse est beaucoup moins net, Asher et Waldstein) (2).

b) L'injection du sérum est toute différente de celle du sang, le sérum de lapin injecté à un autre lapin excite la diurèse (Cushny), cette polyurie est souvent tardive, 1 heure et demie après l'injection. Cette injection de sérum correspondrait assez à celle d'une solution saline de NaCl.

c) L'injection de sang défibriné [Golt, Ponfick (3) de Souzac (4), Schwarz (5)] sur la sécrétion rénale (Pfaff et Vejux, Tirod) (6) l'urine devient rare, pauvre en urée, on note souvent de l'albuminurie et de l'hématurie.

La défibrination nuit donc à la sécrétion rénale (Barcroft et Brodie (7) et on ne doit jamais utiliser le sang défibriné dans des expériences sur la sécrétion urinaire. Ce fait est à retenir en ce qui concerne la perfusion rénale. L'incoagulabilité du sang (tête de sangsue) semble influer beaucoup moins sur le processus sécrétoire (Cushny).

La transfusion du sang amène une élévation de pression dans l'artère et la veine et une augmentation de volume de l'organe; cependant la sécrétion n'augmente pas. On a dit que le plasma du sang transfusé diffusait très rapidement dans les tissus et que 3 à 4 minutes après la transfusion les vaisseaux étaient débarrassés d'environ 40 p. 100 du volume total injecté et en 20 minutes d'environ 56 p. 100.

Mais si le plasma diffuse en partie, il en reste une certaine quantité dans le sang; mais il semble en tout cas surchargé de corpuscules; sa teneur en

(1) *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1901
(2) *Biochem. Zeitschrift*, 1906.
(3) *Virchow arch. f. path. anat. et phys.*, 1875.
(4) *J. of. phys.*, 1901.
(5) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1899.
(6) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1903.
(7) *J. of physiol.*, 1905-1906.

protéines s'élève ; on en peut déduire que l'élévation de la pression causée par la transfusion et qui devrait favoriser la diurèse ne produit pas cet effet parce que celui-ci est contrecarré par l'augmentation de la résistance osmotique créée par l'augmentation des protéines du plasma concentré.

C. — INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

L'état de la circulation influe certainement sur la sécrétion du rein. Mais ce facteur n'est pas le seul qui entre en jeu dans la sécrétion de l'urine.

Lamy et Mayer ont montré que malgré l'accélération de la circulation rénale la diurèse peut diminuer; de même on peut constater malgré un ralentissement du débit de la veine rénale, une augmentation de la diurèse, à la suite d'injection de doses moyennes de NaCl, urée et de doses même concentrées d'urée. Il s'agit là d'une véritable polyurie active relevant d'une activité sécrétoire de la cellule rénale.

Ludwig avait insisté sur l'importance des changements de la pression sanguine et montré leur importance sur la sécrétion de l'urée.

1° ***Élévation de la pression.*** — Il existe *un minimum de pression sanguine* compatible avec la sécrétion. Ustimowitch estime que lorsque la pression sanguine tombe au-dessous de 40 mm. de Hg, la sécrétion cesse chez le chien, Cushny admet le même chiffre chez le chat, V. Schrœder donne celle de 40 à 50 mm. de Hg chez le lapin, Grutzner 30 mm. de Hg.

Cushny estime d'une façon générale que la sécrétion cesse lorsque la pression est tombée à un tiers de celle de la pression normale.

Cependant, lorsque le sang a été dilué par l'injection intra-veineuse de solution d'urée ou de sels, la sécrétion peut se faire à des pressions beaucoup plus basses (Ustimowitsch (1), Grützner) (2). L'élévation de la pression a donc certainement en elle-même de l'*importance*.

Si on admet qu'il se fait une filtration au niveau de la capsule glomérulaire, il est certain qu'il faut que la pression du côté vasculaire soit plus haute que du côté opposé. La pression artérielle doit donc être suffisante pour surmonter la *résistance osmotique*.

Starling en 1897 (3) montra que la résistance osmotique des protéines du sérum était environ de 30 mm. de Hg; or, il est curieux de constater que la limite la plus basse de la pression sanguine compatible avec la sécrétion rénale est justement de 30 à 40 mm. Il est vrai que la pression dans les glomérules est différente de la pression dans les carotides (environ 20/100 en dessous), mais le rapport reste encore frappant (Cushny).

Le taux de l'élévation de la tension artérielle pour que la diurèse survienne est en rapport direct avec l'état du parenchyme rénal. Carnot et Rathery

(1) *Berichte u. d. Verhandl d. k. Sächsischen gesell d. Winnensch. zur Leipzig*, 1870.
(2) *Pfluger's Archiv. f. d. gés. physiol.*, 1875.
(3) *J. of. physiol.*, 1899.

ont montré (en utilisant la perfusion) que des reins sclérosés devaient pour sécréter recevoir le sang à une pression plus élevée que le rein sain. Cette constatation est très importante au point de vue de la physiologie pathologique et de la thérapeutique des néphrites.

On voit ainsi des sujets présentant des reins sclérosés et de l'hypertension faire de l'oligurie à la suite d'un abaissement brusque de la tension (d'ordre pathologique ou thérapeutique).

2° ***Rapidité et masse du flot sanguin***. — On a dit que ce qui importait le plus dans la circulation rénale ce n'était pas l'état de la pression elle-même mais la quantité de sang qui traversait l'organe. On peut expliquer cette influence de diverses façons :

a) Heidenhain estime que cette activation de la circulation augmente la pression de l'O et aussi l'activité des cellules sécrétantes ;

b) Le sang fournit une plus grande quantité de matériaux susceptibles d'être excrétés ;

c) La stagnation du sang dans les capillaires glomérulaires augmente la résistance osmotique et nuit ainsi à la filtration.

Quant à la *rapidité* de parcours du sang dans l'organe, elle influe non seulement sur la quantité des urines sécrétées mais sur leur composition. Les phénomènes de réabsorption tubulaire admis par certains auteurs se trouveraient entravés par la rapidité du flot sanguin et urinaire.

Barcroft et Brodie, par contre, n'ont pu dans leurs expériences confirmer cette opinion, habituellement admise, que la sécrétion rénale est fonction de la rapidité de la circulation.

PRESSION DE SÉCRÉTION

La pression de l'urine dans le bassinet est négligeable dans les conditions ordinaires, mais si on place un manomètre dans la partie supérieure de l'uretère en obstruant le flot liquide, le manomètre commence à s'élever et après une période qui varie avec le taux de la sécrétion, atteint un maximum auquel il se maintient, puis il retombe graduellement. Le maximum de pression varie chez les différents animaux et sous des conditions différentes.

Lœbell donne le chiffre de 7 à 10 mm., Hermann 40 à 50 mm., Heidenhain 60 à 64 mm., Grehant 14 mm. Ces différences proviennent de ce fait que les observations manométriques n'ont pas toujours été pratiquées au même moment. De plus, il se passe des phénomènes de résorption qui ne débutent pas lorsque la contre-pression exercée arrête la sécrétion urinaire, mais commencent bien auparavant (1).

Guyon en 1892, avec Albarran et Charrier (2) a repris cette étude chez le

(1) *Thèse Huber*, Paris, 1895.
(2) *Comptes rendus Acad. sciences*, t. CXIV, p. 137.

chien. Après avoir mis l'uretère en communication avec un manomètre à mercure, il observe une élévation de pression de 40 mm. de Hg. en 20 ou 25 minutes, puis au bout d'une heure de 66 à 70 mm. Pendant 1 heure à 1 heure et demie la pression oscille entre 65 et 70 mm. puis s'abaisse lentement de manière à tomber après 4 heures à 46 ou 44 mm. Après 26 jours de ligature, la pression est de 11 mm.; après 72 jours, de 3 mm.; après 4 mois et demi de 3 mm.

Obniski (1) estime que la pression se maintient au même taux pendant 10 à 14 heures.

Gigon obtient une élévation graduelle jusqu'à 64 mm. en 1 heure à 1 heure et demie; puis la tension reste stationnaire pendant une demi-heure et retombe graduellement; 2 heures à 2 heures et demie après le début de l'expérience la pression est encore de 40 à 50 mm.

En moyenne chez le chien on peut accepter le chiffre de 50 à 70 mm. de Hg.

Starling chez le chien trouva 70 à 95 mm. et Obniski 105 à 110 mm. et même 130 mm. durant une diurèse très profuse de sels et d'urée.

Cette pression dans l'uretère a un certain rapport avec la pression sanguine; tendant à s'élever et à retomber parallèlement, maîs le parallélisme n'est pas absolu, En général, la pression de l'uretère est d'environ 40 à 60 mm. en dessous de celle dans l'aorte (Cushny). Ce fait est en opposition avec les constatations faites dans d'autres glandes; par exemple la pression dans le canal sous-maxillaire est supérieure à la pression artérielle et en est largement indépendante (Cushny). Cette inégalité de pression est indispensable à la filtration glomérulaire,

La pression capillaire glomérulaire est de 20 p. 100 au-dessous de la pression carotidienne; il n'en subsiste pas moins une différence de chaque côté de la membrane capsulaire de 30 à 50 mm. de Hg.

Heidenhain 1883 et Brodie 1914, objectent que si on admet la théorie de la filtration capsulaire et réabsorption tubulaire (théorie dite moderne de Cushny), une assez forte absorption survenant dans les tubules, la pression dans l'uretère doit mesurer non la pression de filtration mais « la pression qui suffit tout juste à effectuer l'absorption complète de tout le filtrat glomérulaire ». La résistance à l'élimination du flot urinaire augmente la pression dans les tubes et ceci favorise l'absorption; aussi il serait difficile de comprendre comment la haute pression dans l'uretère est compatible avec la théorie.

Cushny répond que, d'après cette théorie, il arrive un moment où les tubes sont remplis par un liquide qui, à un moment donné, voit son excrétion empêchée d'une part par le manomètre, d'autre part, par la résistance osmotique qui s'est peu à peu accrue dans le liquide intra-tubulaire par suite de la réabsorption de l'eau et de certains constituants, les autres n'étant pas réabsorbés; on s'explique donc facilement que la pression puisse s'élever dans l'uretère et que les tubes deviennent incapables de résorber.

(1) *Centralblatt. f. phys.*, 1907, 21, p. 548.

Dans les conditions ordinaires, la pression urétérale maxima est atteinte lorsque la résistance osmotique du liquide intra-tubulaire balance la force absorbante. Lorsqu'une diurèse très rapide survient, les tubes peuvent être incapables d'absorber assez rapidement le flux de filtration capsulaire, même si la résistance osmotique est très peu élevée.

Si la diurèse tombe ,la réabsorption s'accomplit mieux et on peut alors voir, bien que la pression sanguine s'élève, la pression urétérale s'abaisser (Magnus et Gottlieb).

Si en général une diurèse très abondante provoque plus rapidement l'élévation de la pression urétérale (Henderson) (1), on peut dire cependant que la valeur finale de la pression urétérale est indépendante de la rapidité de sécrétion du flot d'urine (Brodie) (2) ; cette pression urétérale maxima est avant tout déterminée par la neutralisation de la force absorbante de l'épithélium ou par la pression osmotique du contenu du liquide tubulaire ; le manomètre représente alors la pression dans la capsule.

Lorsque la pression urétérale est élevée, la diurèse a peu d'effet ultérieur sur elle alors que, lorsqu'elle est basse, elle s'élève avec la diurèse (Gottlieb et Magnus).

La rapidité avec laquelle la pression maxima est atteinte dans l'intérieur de l'uretère est déterminée par le taux du flot venant de la capsule et la résistance osmotique provenant des solides de l'urine.

En provoquant la diurèse chlorurée, Gottlieb et Magnus ont constaté une très grande différence entre les pressions artérielles et urétérales. Cushny explique ce fait par une rapide absorption de NaCl.

Contrairement à ce que pensaient Gottlieb et Magnus, la pression de l'uretère ne peut excéder celle des artères (Cushny).

(1) *J. of Physiol.*, 1905.
(2) *Crooman lecture Proc. Roy. Soc.*, 1914.

FACTEURS PHYSICO-CHIMIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

La constitution chimique du plasma sanguin influe d'une façon constante et considérable sur la sécrétion de l'urine. On peut même dire que cette influence est certainement plus grande encore que celle du facteur mécanique.

Asher (1) a insisté sur la rapidité avec laquelle le rein répondait aux modifications chimiques du sang et sur la différence qui existait à ce point de vue entre le rein et le foie et les glandes salivaires.

Cushny estime que la sécrétion urinaire peut être influencée de deux façons distinctes par changements dans la composition du sang.

1° Par *une modification des colloïdes du plasma.* Il en résulte un changement dans la résistance osmotique à la filtration à travers la capsule. La concentration des colloïdes diminuant, la filtration alors augmentera et vice versa.

Cushny donne à cette diurèse le nom de « *dilutio diuresis* », *diurèse de dilution ;*

2° Par *la présence dans le plasma d'un cristalloïde* qui ne *peut être absorbé par l'épithélium des tubes ;* il retarde ainsi l'absorption au niveau des tubes ; c'est la diurèse des tubes « *tubule diuresis* », due à « *permeation factor* ».

Ces deux types de diurèse sont du reste rarement absolument purs et sont le plus souvent associés ; mais l'un de ces deux mécanismes, prédominant pour certaines substances excrétées, on peut chercher un peu schématiquement, à étudier isolément les types de sécrétion de ces diverses substances.

Cushny expose ce double mécanisme en ce qui concerne la sécrétion des substances solides de l'urine, mais il le fait avec l'idée préconçue de vérifier la théorie de sécrétion qu'il propose.

La sécrétion des substances solides de l'urine ne s'accompagne pour lui

(1) *Zeitsch. f. Biol.*, 1904 ; *Biochim. Zeitschr.*, 1908.
(2) *J. of Physiol.*, 1902; *The Secretion of the Urine-Monograph, of Physiol.*, 1917.

d'aucun travail véritablement spécifique des cellules rénales, analogue à une sécrétion vitale car la consommation d'O ne bouge pas (Barcroft et Straub). Cette assertion de Cushny n'est du reste pas absolument exacte, car Barcroft et Brodie signalent une augmentation de l'O absorbée au cours de certaines polyuries. Tout se résume pour Cushny dans des différences de concentration du plasma en colloïdes et dans des variations de pression osmotique.

Nous verrons que cette théorie comporte bien des objections, elle paraît résoudre le problème au premier abord, mais elle n'explique pas en réalité le mécanisme intime de la sécrétion.

Nous allons étudier rapidement le mécanisme de la sécrétion provoquée par les différentes substances se rencontrant dans le plasma ; nous utiliserons provisoirement la distinction de Cushny de la diurèse en deux types ; de *dilution* et *tubulaire* sans accepter cependant, comme nous le verrons, ses conclusions.

I. — DIURÈSE DE DILUTION

La diurèse de dilution concerne la sécrétion des NaCl, bromure, sulfocyanates, et de l'eau.

NaCl. — L'injection de solution de chlorure de sodium produit une augmentation de la diurèse.

Des solutions très concentrées agissent en volume plus réduit que des solutions plus faibles ; de petites quantités de solutions salées isotoniques ont peu d'effet immédiat (Haake et Spiro) (1).

Si la quantité injectée atteint le tiers ou les deux tiers de la quantité totale du sang, la diurèse peut s'établir seulement au bout d'une demi-heure, atteindre son maximum pendant la deuxième heure pour décroître ensuite (Thompson) (2).

Si de très grandes quantités sont injectées (Dastre et Loye (3), Magnus), la diurèse débute au bout de peu de minutes, augmente tant que l'injection continue puis tombe lentement et atteint la normale en 3 ou 4 heures.

En utilisant de très grandes quantités de solution salines, Magnus a pu obtenir une diurèse de 725 cmc. en une heure chez le lapin injecté avec 780 cmc.

Dastre et Loye ont montré que si on injecte lentement et d'une façon continue dans une veine, une solution de NaCl de 0,6 à 0,9 p. 100, au bout d'un certain temps, un état d'équilibre s'établit qui fait que la quantité excrétée représente exactement la quantité injectée.

Caractères de cette sécrétion. — L'injection sous-cutanée produit les mêmes effets que l'injection intra-veineuse avec souvent un premier stade de diminution de la sécrétion due à un apport d'eau du sang aux tissus pour

(1) *Hofmeister's Beiträge z. chem. Phys. u. Path.*, 1902.
(2) *J. of Physiol.*, 1899-1900.
(3) *Arch. d. Physiol.*, 1888-1889.

diluer la solution injectée (d'où concentration de l'urine à cette phase).

L'urine excrétée dans ces polyuries se rapproche de la composition du plasma sanguin : c'est un liquide clair, avec une réaction assez proche de la neutralité, qu'il s'agisse des herbivores à urines ordinairement alcalines ou des carnivores à urines acides : le point de congélation est inférieur au point de congélation de l'urine normale mais ne tombe jamais au-dessous de celui du sang à ce moment. Les substances sans seuil (urée, sulfate, phosphate), s'abaissent en pourcentage mais augmentent en général comme quantité globale, il en est de même de K. et des corps puriques. Les substances à seuil comme le NaCl sont souvent réduites en pourcentage mais peuvent avoir dans certains cas un *pourcentage plus élevé*, la quantité globale est toujours plus élevée. Quant au sucre, on constate chez le lapin assez fréquemment sa présence (Bock, Hoffmann) dans l'urine, beaucoup plus rarement chez le chien et seulement dans de très fortes diurèses.

En résumé les constituants de l'urine sont augmentés en quantités absolues, par unités de temps pendant la diurèse chlorurée. Mais les substances sans seuil ont invariablement un pourcentage réduit alors que les substances à seuil sont soit réduites, soit parfois augmentées en pourcentage.

Les purines, qui pour certains auteurs seraient des substances à seuil pour d'autres sans seuil, seraient souvent augmentées (Burian et Schur), chez le chien, chez l'oiseau. Sharpe constate leur augmentation en totalité mais non en pourcentage.

Le *mécanisme de cette diurèse* est complexe.

1° Elle paraît indépendante du changement dans la concentration des sels dans le sang, car elle se produit aussi bien avec des injections hyper, hypo ou isotoniques. Nous verrons qu'avec l'explication proposée par Ambard sur la mobilité des seuils, cette affirmation perd de sa valeur.

2° Elle n'est pas due exclusivement à des changements de pression. Sans doute l'élévation de pression produite favorise la diurèse. Starling le démontre en neutralisant l'effet hypertenseur de l'injection par la soustraction d'une certaine quantité de sang qui suffit à abolir la diurèse. Gottlieb et Magnus (1) font remarquer que l'effet de cette soustraction sanguine, qui doit être assez forte, est complexe et met en jeu des facteurs multiples; Cushny en réduisant l'apport sangnin par pression sur l'artère obtint les mêmes résultats que Starling, il répondait ainsi à l'objection de Gottlieb et Magnus.

3° Elle ne coïncide pas toujours avec une augmentation de la circulation intra-rénale (Barcroft et Brodie, Lamy et Mayer, Gottlieb et Magnus).

Les variations de volume du rein enregistrées par l'oncomètre sont fréquentes mais non constantes.

4° Elle serait en rapport pour Cushny avec la dilution des protéines du plasma et la modification de la pression osmotique; celle-ci ayant baissé, la filtration se fait plus facilement.

En ajoutant des colloïdes à la solution salée, on empêche les effets diu-

(1) *Arch, f. exp. Path. u. Pham.*, 1901.

rétiques. Ponfick adjoignant de l'albumine de l'œuf à une solution saline et l'injectant à des doses plus fortes que celles (Thompson) qui produisent habituellement la diurèse, n'obtint aucune diurèse. Moutard-Martin et Richet utilisant la gomme obtinrent les mêmes résultats. Knowlton compare l'effet de la solution de Ringer avec ou sans gélatine (1) ou gomme arabique, il constate que la présence du colloïde diminue l'effet sécrétoire urinaire, bien que les effets sur la pression sanguine, sur le débit veineux du rein et la consommation de l'O aient été identiques. Il en conclut que la seule différence réside dans la plus petite réduction de la résistance osmotique des colloïdes apportée par la solution saline gélatineuse, en comparaison de celle provoquée par la solution saline seule.

L'effet de cette dilution des colloïdes et de la réduction de la pression osmotique explique également ce fait qu'on peut, à la suite d'injection de solution saline obtenir une sécrétion nette avec des pressions sanguines inférieures à la pression sanguine critique de 40 mm. de Hg. Gottlieb et Magnus donnent le chiffre de 13 mm. Barcroft et Staub, de 12 mm.

On peut répondre à Cushny que l'hydrémie est inconstante à la suite de l'injection de solutions salines (Lamy et Mayer).

La diurèse est certainement en rapport avec un facteur tissulaire (rétention chlorurée), mais ce facteur ne joue que dans certaines circonstances déterminées et ne saurait expliquer à lui seul la diurèse saline.

Le mécanisme reste donc encore inexpliqué; il est en rapport, quoi qu'en pense Cushny, avec les propriétés sécrétoires vitales de la cellule tubulaire.

Dans la sécrétion de NaCl, il faudrait faire une étude dissociée de Na et de Cl; nous reviendrons plus loin sur ce point.

Bromures. — Ils suivent exactement les mêmes modifications que les chlorures et se remplacent et se substituent l'un à l'autre (Wyss (2), Bonniger (3), Frey (4), Bernouilli (5).

Sulfocyanates. Ils se comportent comme les bromures et les chlorures (de Souza) (6), mais ils diffèrent légèrement du type chlorure et forment une sorte de transition entre ces derniers et les nitrates (Sollmann, 1903) (7).

Eau. — La sécrétion de l'eau constitue un phénomène complexe. Nous traiterons longuement cette question quand nous aborderons l'étude des seuils (p. 555).

(1) Spiro a montré que le rein n'est pas absolument imperméable à la gélatine comme il l'est pour les protéines du plasma, il passe, en effet, un peu de gélatine dans l'urine.

(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1906.

(3) *Zeitschrift f. exp. Path. u. Therap.*, 1909-1910.

(4) *Zeitsch. f. exp. Path. u. Therap.*, 1910-1911.

(5) *Arch. f. exp. Path, u. Pharm.*, 1913.

(6) *J. of Physiol.*, 1906-1907.

(7) *Am. J. of Physiol.*, 1903.

II. — DIURÈSE DES TUBULES

La diurèse des tubules s'applique à la sécrétion des sulfates, phosphates, ferrocyanures, nitrates, chlorates, du K, de l'urée et des sucres.

Cushny distingue la diurèse tubulaire typique, dont le sulfate est un des exemples les plus nets et la diurèse tubulaire associée à d'autres facteurs : tissulaires, circulatoires, comme les diurèses uréique et glucosée.

A. ***Sulfates.*** — Caractère de la diurèse par les sulfates. — Les sulfates administrés par voie intra-veineuse déterminent une diurèse plus abondantes que les chlorures (à poids égal de substance administrée, Magnus (1), Sollmann) (2).

La polyurie débute plus rapidement, atteint son maximum plus tôt et persiste en général plus longtemps, en tout cas les courbes de la diurèse s'abaissent plus lentement n'atteignant la normale qu'après plusieurs heures.

L'urine est claire, de densité faible, d'acidité abaissée chez le chien. Le taux des *chlorures* p. 100 peut s'élever pendant la période la plus élevée de la diurèse, surtout chez le lapin mis à un régime pauvre en sels, mais il peut dès le commencement s'abaisser si le régime donné antérieurement était très chloruré. Il est toujours très bas *à la fin de la diurèse :* ce qui fait contraste avec ce qui se passe dans la diurèse des chlorures. La quantité globale des chlorures est augmentée pendant une diurèse très active mais tombe plus tard au-dessous de la normale.

Les sulfates ont un pourcentage constamment élevé, et cette élévation s'accroît lors du déclin de la diurèse ; la quantité totale des sulfates est plus élevée pendant la période de grande polyurie et diminue à la période de déclin.

On trouve souvent du sucre dans l'urine chez le lapin.

Mécanisme de la diurèse par les sulfates. — a) *Les modifications circulatoires* sont les mêmes (plutôt moins accusées que dans la diurèse par les chlorures : pression du sang, volume du rein (plutôt plus petit que dans la diurèse des chlorures) [Gottlieb et Magnus]. Bainbrige et Evans montrèrent même que dans un rein perfusé vivant, le sulfate cause la diurèse sans provoquer aucune modification du flot sanguin à travers l'organe ;

b) L'*hydrémie* n'est pas plus considérable dans la période de grande polyurie que dans la diurèse des chlorures ; elle est même diminuée à la période de déclin (Magnus). Ce caractère serait capital pour Cushny et éliminerait l'hypothèse du mécanisme de *diurèse par dilution* qu'il décrit pour les chloruries ;

c) Elle est indépendante des modifications dans la concentration des sels dans le sang.

Cushny donne à ce sujet les résultats suivants :

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1900.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1901.

	PENDANT LA DIURÈSE		APRÈS LA DIURÈSE	
	NaCl p. 100	Sulfates p. 100	NaCl p. 100	Sulfates p. 100
Sérum	0,547	0,259	0,493	0,191
Urine.	0,372	0,546	0,094	2,0

Le plasma pendant la diurèse contenait donc plus de chlorures et de sulfates que plus tard lorsque la diurèse déclinait. Or le pourcentage des chlorures dans l'urine à ce moment diminuait alors que celui des sulfates s'élevait considérablement ; il y a donc d'une part une différence essentielle entre les chlorures et les sulfates et il n'y a, d'autre part, aucune proportionnalité entre le taux dans le sang et le taux dans l'urine. Sollmann fit des constatations analogues (1).

d) Cushny propose pour expliquer la diurèse des sulfates une théorie physique basée sur la « diurèse tubulaire ».

Tandis que les chlorures mettent en jeu « la diurèse de dilution » en modifiant la dilution des colloïdes du plasma, les sulfates agissent par le mécanisme de la diurèse tubulaire. Le fait essentiel réside dans l'impuissance des tubes rénaux *à réabsorber le sulfate* comme ils réabsorbent les chlorures au moins à un taux correspondant à leur seuil.

Cushny distingue dans la polyurie des sulfates deux périodes :

La période de grande polyurie. C'est de beaucoup la moins intéressante au point de vue du mécanisme de la diurèse.

Ce flot considérable provient de la dilution des colloïdes du plasma (diurèse de dilution); le flot urinaire est tellement abondant que les tubes rénaux ne peuvent jouer leur rôle normal complet relatif à la réabsorption, d'où augmentation de l'eau et des chlorures de l'urine. A cette période cependant on voit déjà que les chlorures sont en partie résorbés par les tubes puisque leur pourcentage est moins élevé dans l'urine que dans le sang; cette réabsorption cependant est moins parfaite que s'il n'y avait que du NaCl; le sulfate, qui ne peut être résorbé par les cellules tubulaires, crée une résistance à la fonction de réabsorption tubulaire, d'autre part, il y a également réabsorption de l'eau, imparfaite il est vrai, mais elle existe puisque les sulfates sont plus concentrés dans l'urine que dans le sang (voir les chiffres de Cushny plus haut).

La période de décroissance de la polyurie. — Les phénomènes sont ici beaucoup plus nets; la fonction de réabsorption tubulaire peut alors s'accomplir dans toute son ampleur.

a) *L'eau* n'est qu'en partie résorbée. La présence de sulfate en grande quantité, sel non réabsorbable, augmente la résistance osmotique et limite

(1) *Am. Journ. of Physiol.*, 1902.

la réabsorption de l'eau. La diurèse des sulfates doit durer ainsi plus longtemps et être plus élevée que celle des chlorures;

b) L'absorption des chlorures n'est pas empêchée par la présence du sulfate, comme celle de l'eau, d'après Cushny, d'où émission d'une urine beaucoup plus pauvre en chlorures.

Cushny cite à l'appui de sa « théorie tubulaire » de la diurèse des sulfates les trois expériences suivantes (1) :

1re expérience. — On injecte à l'animal un mélange de sulfate et de chlorure et on met à la sortie de l'urine dans l'uretère d'un côté une résistance mécanique (30 mm. de Hg). L'expérience est faite en pleine polyurie.

	Urine en grammes.	Chlorures en grammes.	Sulfates en grammes.
Côté libre *a*.	24	0,0809	0,1080
Côté obstrué *b*	8	0,0142	0,0667
Différence	16	0,0667	0,0413
Proportion de $\frac{b}{a}$	33 p. 100	17,5 p. 100	55 p. 100

On constate que le même sang irriguant les deux reins, l'obstruction de l'uretère diminue le taux des chlorures plus que le volume du liquide urinaire et plus encore que le taux des sulfates, le NaCl étant ainsi, de par les difficultés d'élimination, réabsorbé au maximum dans les tubules.

Filehne et Ruschaupt (2) ont répété les expériences de Cushny. Quand ils augmentaient les chlorures de l'organisme du lapin par une injection intra-veineuse d'une forte solution chlorurée avant l'injection de sulfate, ils ne constataient pas comme Cushny un abaissement plus marqué du NaCl que des sulfates du côté de l'uretère obstrué. Cushny explique ce fait par suite des phénomènes de diurèse précédant l'injection de sulfate et dus à l'injection de chlorures. Lorsque les auteurs précédents se conforment strictement à la technique de Cushny ils obtiennent les mêmes résultats.

Brodie et Cullis (3) ont également refait ces expériences, en sectionnant la moelle. Le pourcentage du NaCl était toujours plus élevé dans les urines les plus abondantes, tandis que le pourcentage de sulfate y était plus bas que dans les urines du côté qui sécrétait le moins. Cushny y voit une confirmation de ses théories.

Filehne et Ruschaupt (1903), Brodie et Cullis (1906) repoussent cependant la théorie de Cushny.

2e expérience. — La compression de l'artère rénale chez un lapin, diminuant le flot sanguin d'un côté, est accompagnée d'une injection intra-veineuse de chlorures et de sulfates. Voici les résultats observés :

(1) *J. of Physiol.*, 1902.
(2) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1903.
(3) *J. of Physiol.*, 1906.

	Urine en grammes.	Chlorures en grammes.	Sulfates en grammes.
Côté normal	9,5	0,038	0,105
Côté comprimé	2,15	0,005	0,035
Différence	7,35	0,0325	0,070
Proportion de $\frac{b}{a}$	22,5 p. 100	14,5 p. 100	66 p. 100

On constate que l'excrétion des chlorures est de beaucoup la plus diminuée.

La réduction du filtrat par restriction de l'apport de sang s'explique de la même façon que la réduction d'urine par augmentation de la résistance urétérale ; l'épithélium des tubules qui n'est plus submergé par le flot liquide peut réabsorber au maximum et retire le fluide optimal (NaCl et eau).

3e expérience. — Knowlton (1) compare l'effet d'injection de petites quantités de sulfates dissous dans l'eau avec celui d'injection de ces mêmes quantités dissoutes dans une solution de gélatine. Nous avons vu que celle-ci diminue l'effet de la « diurèse de dilution ».

Il n'a constaté aucune différence et Cushny en tire cette conclusion que la diurèse par petites quantités de sulfates n'est pas due à la *dilution du plasma* mais à quelque autre action (en fait diurèse tubulaire).

Nous ferons remarquer que Cushny admet qu'il existe pour l'eau et pour le NaCl une différence essentielle dans leur façon d'être réabsorbés par les tubules. Pourquoi cette différence ? Pourquoi l'eau ne peut-elle être qu'en partie réabsorbée à la période de déclin alors que les chlorures le seraient ?

c) Gottlieb et Magnus admettent que les différences entre la diurèse de NaCl et celle des sulfates provient de ce que ces derniers stimulent l'activité cellulaire sécrétrice du rein d'une façon plus intense que les chlorures. Ils estiment que comme pour ces derniers il s'agit en réalité d'une propriété sécrétrice appartenant à la cellule rénale.

Phosphates et ferrocyanures. — Les phosphates (2) en injection intraveineuse provoquent une diurèse en tous points comparable aux sulfates (Cushny) (3); il en est de même du ferrocyanure (Sollmann) (4).

Nitrates. — Les nitrates, lorsqu'ils sont ingérés, sont promptement absorbés par l'intestin et leur pouvoir diurétique semble peu marqué. Seule l'injection intra-veineuse de sels donne expérimentalement des résultats nets. Limbeck et Munzer ont étudié ce type de diurèse. Limbeck utilisait des solutions de poids égal de sels pour comparer leur pouvoir diurétique sans avoir égard à leur poids moléculaire.

Haake et Spiro (5) trouvèrent que la solution isotonique de nitrate en

(1) *J. of Physiol.*, 1911-1912.

(2) Le phosphore inorganique du sérum normal pourrait être présent sous forme colloïdale, non ionisée, non diffusible (voir page 596).

(3) *J. of Physiol.*, 1901-1902.

(4) *Am. Journ. of Physiol.*, 1903.

(5) *Hofmeister's Beiträge zur chem. Physiol.*, 1902.

injection intra-veineuse était beaucoup plus efficace que la solution de NaCl et surpassait même parfois l'action des solutions de sulfates.

Lœwi (1), Sollmann (2) constatent que, contrairement aux phosphates et aux sulfates, les nitrates déterminent une augmentation à la fois du pourcentage et de la quantité globale du chlorure éliminé (lorsque le régime était antérieurement pauvre en chlorure). Les nitrates provoquent donc une plus grosse élimination des chlorures que les sulfates.

Mécanisme de la diurèse. — On peut admettre un double mécanisme.

a) *Diurèse tubulaire.* — La diurèse des nitrates ressemble donc à la diurèse des sulfates, mais s'en différencie par une tendance à excréter le chlorure en plus grande quantité.

Le nitrate comme le sulfate n'est pas réabsorbé pour Cushny par l'épithélium tubulaire, alors que le pourcentage du nitrate dans l'urine s'élève, il s'abaisse dans le plasma (Sollmann).

b) *Action tissulaire.* — Il semble qu'il faille, pour expliquer cette particularité de la diurèse des nitrates, faire entrer en ligne de compte une propriété qu'ont de commun les nitrates avec les bromures, qui s'en distinguent d'un autre côté en étant réabsorbables par les tubes urinaires. Cette propriété consiste dans le fait de pouvoir déloger le NaCl des tissus et l'y remplacer ; Langlois et Richet ont montré que le NaCl des tissus diminue à la suite de l'injection de nitrate; le NaCl augmente donc dans le sang.

Chlorates. — Ercklentz (3) assimile l'action des chlorates à celle des nitrates.

Iodures. — L'iodure de sodium produit les mêmes effets que le nitrate de sodium, il augmente l'excrétion de NaCl en quantité considérable et déplace le chlorure des tissus (Sollmann) (4).

K. — Bock (5) en 1907 a montré que l'injection intra-veineuse d'une solution isotonique (1,1 p. 100) de sel de K à des lapins produit une diurèse modérée même lorsqu'on fait en sorte de ne pas provoquer d'hydrémie.

L'urine émise renferme un pourcentage élevé de K et un pourcentage légèrement augmenté de Na.

Le mécanisme de la diurèse s'explique pour Cushny à la fois par ce fait que le K n'est pas réabsorbé par les tubes, et d'autre part, par la propriété qu'aurait le K de déplacer un peu de Na dans les tissus; L. Blum a insisté avec ses collaborateurs (Voir chapitre Diurétiques) sur ce rôle de K, déplaçant le Na dans les tissus, mais pour ces auteurs, un autre phénomène surviendrait, l'ion Na ayant la propriété de régler les phénomènes d'hydratation, le départ d'ion Na serait corrélatif d'une élimination d'eau (d'où hydrémie). Il faudrait donc, d'après ces auteurs, envisager le rôle tissulaire dans la diu-

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1902.
(2) *Am. Journ. of Physiol.*, 1903.
(3) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1902.
(4) *Am. Journ. of Physiol.*, 1903.
(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907.

rèse d'une façon sensiblement différente de celle proposée par Cushny; le déplacement de Na aboutissant simplement à de l'hydrémie.

L'extrême difficulté qu'éprouve le K à être réabsorbé par les tubes en fait un diurétique beaucoup plus énergique que le NaCl.

Urée. — L'urée a été considérée depuis longtemps comme diurétique ; elle est utilisée soit pure, soit sous forme d'acétate ou de nitrate d'ammoniaque se décomposant dans les tissus avec formation d'urée.

En injection intra-veineuse, elle détermine au niveau des reins, des effets moins marqués que les sulfates; elle provoque cependant une élimination assez forte des chlorures.

Il existe une action tissulaire, l'urée remplace les chlorures dans les tissus, mais l'urée étant facilement diffusible, il s'ensuit qu'il y a beaucoup moins d'hydrémie et que l'augmentation du flot sanguin est peu marquée au niveau du rein même avec une forte diurèse. Lamy et Mayer (1) ont parfaitement montré ce fait.

Temps après injection	0/0 d'eau dans le sang	Flot sanguin à travers le rein par minute	Urée du sang 0/0	Urine en 10 minutes	Urée de l'urine 0/0
—	80,1	200	0,015	0,6	0,7
	Injection intra-veineuse de 30 gr. urée dans 50 cmc. d'eau.				
1-15 minutes . . .	80	200	0,142	30	2,4
15-30 minutes . . .	75,5	200	0,125	11	3,13
30-60 minutes . . .	83,4	100	0,136	1,1	2,20

Becher a noté qu'une injection sous-cutanée d'urée produit une diurèse importante sans provoquer d'hydrémie.

L'urée est très difficilement réabsorbée par les tubes et c'est ce qui explique ses propriétés diurétiques.

Si on provoque une obstruction partielle de l'uretère et qu'on injecte NaCl et urée, on constate que la concentration en urée s'élève plus que celle de NaCl dans l'urine, ce qui montre bien que le ralentissement de l'absorption tubulaire agit pour les chlorures et a très peu d'action pour l'urée. Yagi et Kuroda (2) arrivent aux mêmes résultats en comprimant l'artère rénale.

L'urée déterminant inconstamment de l'hydrémie, elle augmente le flot du sang à travers le rein (Henderson et Lœwi), mais d'une façon peu intense;

(1) *J. Phys. et Path. génér.*, 1906.
(2) *Journ. of Physiol.*, 1905.

on s'explique donc que la diurèse qu'elle provoque étant surtout déterminée par sa faculté de n'être pas réabsorbée par les tubules et de gêner cette réabsorption pour d'autres sels, elle soit diurétique, mais elle constitue un diurétique moins puissant que le nitrate et le sulfate.

Sucres. — Lamy et Mayer (1) ont montré que l'injection intra-veineuse de solution sucrée concentrée provoquait une augmentation de la concentration moléculaire totale.

La différence entre les concentrations dans le sang et dans l'urine s'accroît du début à la fin de l'expérience ; en ce qui concerne les sels, la concentration de l'urine, d'abord supérieure à celle du sang, lui devient égale peu après. Nous renvoyons le lecteur au chapitre *Diurétiques* pour ce qui concerne les effets de la diurèse par injection de sucre.

Le point de congélation s'abaisse pendant la forte poussée de diurèse et augmente ensuite lentement pendant le déclin (Galeotti, 1902). Si l'urine normalement sécrétée est pauvre en solides, l'injection de sucre peut augmenter la concentration, même pendant la diurèse (Lamy et Mayer, 1904). Le pourcentage de sucre dans l'urine s'élève d'une façon continue alors que le NaCl s'abaisse, surtout à la période de déclin ; à cette période le sucre s'abaisse dans le sang et la concentration dans l'urine s'élève ; le NaCl n'est pas modifié dans le sang mais s'abaisse dans l'urine.

Mécanisme de la diurèse. — Le mécanisme de la diurèse par le sucre est, dans ses grandes lignes, identique à celui de l'urée et des sulfates. Le sucre au taux où il existe dans l'urine cesse de pouvoir être repris par les tubes, il augmente ainsi la pression osmotique et empêche la résorption de l'eau. Il en diffère cependant par certains caractères.

1° Le sucre est une substance à seuil, il est donc normalement réabsorbé par les tubes, mais il ne l'est qu'à un certain taux. Ce taux dépassé, la cellule ne peut plus le reprendre ; c'est ainsi que Cushny définit le seuil.

La concentration maxima que peut atteindre dans les tubes le sucre peut être considérable, plus de 10 p. 100 chez l'homme, 8,5 p. 100 chez le chien. Le sucre peut donc être dans le filtrat capsulaire à un taux beaucoup plus élevé que le NaCl ; on s'explique dès lors combien le sucre peut avoir une action beaucoup plus forte que le NaCl, au point de vue de l'élévation de la résistance osmotique.

2° Le sucre détermine une augmentation de la pression sanguine et du volume du rein (Starling-Albertoni, Lamy et Mayer) démontrée par l'oncomètre et la mesure du débit de la veine rénale (Lamy et Meyer). Il augmente donc la masse liquide circulant dans le rein (avec toutes les réserves à faire à ce sujet au point de vue de la valeur de l'oncomètre).

Cette action n'explique pas à elle seule du reste l'action des sucres car si on empêche, par l'injection de chloral, ces actions circulatoires de se produire, la diurèse survient cependant (Lamy et Mayer).

(1) *J. Phys. et Pathog. gén.*, 1905.

D'autre part, Lamy et Mayer ont montré que la diurèse persiste alors même que le débit sanguin à travers le rein est redevenu normale.

Temps après inj. en minutes	0/0 de l'urine du sang	Flot sanguin à travers le rein par minute	Urines en 10′
—	—	—	—
—	78,8	109	1,5
Injection de 100 cmc. d'eau renfermant 100 grammes de saccharose:			
1-30	79,6	150	46
30-60	79,3	100	43.3

Du reste lorsqu'on injecte de très petites quantités de solutions concentrées on peut obtenir la diurèse sans hydrémie et sans augmentation de la rapidité de la circulation sanguine.

3° L'injection de solution sucrée déterminerait de l'hydrémie (Hedon et Arrous, Lamy et Mayer), mais cette hydrémie elle-même n'est pas considérable et peut manquer (Lamy et Mayer).

L'hydrémie, l'augmentation de la circulation sont donc des facteurs qui peuvent jouer un rôle dans la diurèse par le sucre, mais ce ne sont que des facteurs accessoires.

4° Les chlorures sont excrétés en bien plus grande quantité avec la diurèse uréique qu'avec la diurèse sucrée. Cela tient probablement à ce fait que la grande molécule de sucre est moins capable de pénétrer dans les tissus et de déplacer le NaCl.

Nous avons souvent, mais non constamment observé à la suite d'injection intra-veineuse de glucose, une diminution de la concentration de NaCl, et une augmentation de la concentration en urée. Mais nous avons retrouvé parfois l'inverse, en sorte qu'on peut dire qu'il n'y a rien d'absolu dans ces modifications.

Cette explication purement physique de la diurèse sucrée se heurte ici encore aux mêmes objections que nous avons déjà faites au sujet de la théorie physique de Cushny.

Lamy, Mayer et Rathery ont montré les modifications qui surviennent dans l'aspect et la texture de la cellule rénale. Celle-ci présente très rapidement, sous l'influence de la polyurie provoquée, des transformations qu'on ne retrouve que dans les reins en grande hypersécrétion.

FACTEURS CELLULAIRES

Le rôle de la cellule rénale dans la diurèse est très discuté.

La sécrétion de l'urine diffère essentiellement d'une simple filtration, tous les auteurs sont d'accord sur ce fait, mais ils comprennent très différemment le mécanisme intime qui préside aux fonctions de la cellule.

Nous étudierons dans ce chapitre certaines propriétés de la cellule rénale qui viennent apporter de nouveaux arguments en faveur du rôle prépondérant de la cellule dans la sécrétion de l'urine.

1° Propriétés osmotiques des cellules rénales ;

2° Constitution chimique des cellules rénales ;

3° Rôle de la cellule comme agent sécréteur.

PROPRIÉTÉS OSMOTIQUES DES CELLULES RÉNALES

Les concentrations moléculaires du cortex et de la moelle ont été comparées.

Filehne et Biberfeld (1) trouvent la concentration moléculaire du cortex équivalant à 1,5 à 1,8 p. 100 de solution salée, tandis que celle de la région médullaire est plus élevée.

Hirokawa (2) constate que chez tous les animaux, le cortex est isotonique à une solution de 1 à 2 p. 100 de NaCl tandis que la concentration de la région médullaire est presque toujours beaucoup plus élevée (sauf en cas de dilution extrême de l'urine). L'urine dans le cortex est 1 fois et demie à 2 fois plus concentrée que le plasma alors que dans la zone médullaire elle élève jusqu'à 9 fois la concentration du plasma.

On se souviendra également que c'est à tort qu'on a voulu voir dans la médullaire une région purement excrétrice, car cette zone renferme la partie large de l'anse de Henle qui paraît bien douée de pouvoir sécrétoire.

A cette question relative aux propriétés osmotiques des cellules rénales.

(1) *Pfluger's Arch. d. ges. Phys.*, 1902.

(2) *Hofmeister's Beiträge für chem. Phys. u. Path.*, 1908.

on peut rattacher celle du liquide réno-conservateur et de la question d'isotonicité d'une solution par rapport à la cellule rénale du tube contourné sécréteur. Branci admet que la solution isotonique à la cellule du rein est une solution de NaCl à 1,25 p. 100. Castaigne et Rathery (1) ont étudié longuement cette question ; ils arrivent à cette conclusion que le liquide réno-conservateur le meilleur est une solution de NaCl congelant à — 0°,78; les solutions soit hypo, soit hypertoniques par rapport à ce point lèsent le rein. Le NaCl ne serait donc pas doué de pouvoir lésionnel vrai sur le rein, à la façon d'un toxique, il agit par *osmonocivité*.

On peut conclure de ces faits que le rein peut se trouver altéré quand on injecte dans le sang des solutions de NaCl qui modifient plus ou moins profondément son point de congélation; d'autres substances que le NaCl pourraient déterminer les mêmes phénomènes.

Demoor, Mlle Peisser, Breuer, Hendrix, Renaud, ont étudié à l'aide d'un plethysmomètre à déversement l'influence des solutions hyper et hypotoniques sur le rein. Ils concluent que les variations de volume des cellules entraînent des changements fonctionnels considérables dans le rein et que la concentration des liquides qui irriguent l'appareil rénal modifie l'allure de ses fonctions. Avec le rein mort ou traité par le fluorure de sodium, ils ne constatent pas de modifications. Nous pensons que Demoor lèse les cellules rénales avec les solutions qu'il emploie et que ses conclusions sont loin d'être à l'abri de toute critique; nous ne nions par contre, nullement, que dans certaines limites, la concentration des liquides doit agir sur le fonctionnement physiologique de l'organe.

Hendrix (2) a comparé l'action des solutions hyper, iso et hypotoniques avec ou sans peptone ; il conclut que les peptones interviennent en agissant sur l'élément cellulaire et en modifiant son action sécrétrice ; la peptone modifie les propriétés fondamentales de la cellule et sa façon de réagir vis-à-vis des solutions précédentes ; une solution hypertonique peptonée diminue le volume du rein tandis qu'une solution hypertonique simple l'augmente.

Hendrix conclut que les cellules ne sont pas fonctionnellement dans un état constant et que cet état peut varier suivant les modifications du liquide qui les traversent.

Fisher et Langhlin comparent la structure de la cellule rénale à celle de savons hydratés solides (stéarate de soude hydraté). Ceux-ci *in vitro* laissent passer l'eau sous une faible pression et cela d'autant plus aisément que la concentration colloïdale est plus basse. Les solutions salées entraînent une filtration plus forte d'eau que l'eau pure. Les auteurs concluent que le rein filtre l'eau sans la sécréter.

Ambard fait jouer un rôle à la surcharge des albumines en HCl et explique ainsi les lésions aiguës rénales secondaires à l'ingestion de sel en excès.

(1) *Soc. méd.*, sept. 1923 ; *Arch. méd. exp.*, sept. 1906 ; *Thèse Rathery*, 1905.
(2) *Arch. internat. Phys.*, 1907; *Ann. Soc. nat. et méd. belge*, 1907.

COMPOSITION CHIMIQUE DE LA CELLULE RÉNALE

Mayer et Schaeffer, au cours de leurs travaux (1) sur les constantes cellulaires, ont été amenés à étudier la composition chimique du tissu rénal, en même temps que celle d'autres tissus. Leurs recherches ont surtout porté sur la teneur en cholestérine, acides gras, phosphore lipoïdique et eau.

Cholestérine. Acides gras. Coefficient lipocytique. — A. Mayer et G. Schaeffer ont recherché la teneur en cholestérine et en acides gras (indices lipocytiques) du tissu rénal et le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ (*coefficient lipocytique*.

Les calculs sont rapportés à 100 grammes de tissu sec et exposés en gramme. Nous donnons ici des moyennes :

	Acides gras.	Cholestérine.	$\frac{\text{Cholestérine}}{\text{Acides gras}}$
Chien	11,98	1,24	10,5
Lapin	11,93	1,53	13,3
Cobaye	13,9	1,09	7,8
Pigeon	17	1,5	9,1
Anguille	18,4	1,32	7,1

D'une façon générale, la teneur en cholestérine est un indice caractéristique de l'organe considéré chez un même individu, la teneur en acides gras par contre n'a pas la même valeur mais elle peut constituer un très bon indice des différentes espèces animales.

Le coefficient lipocytique est spécifique des tissus, il est de 10 pour le rein, de 6 pour le foie, de 2 pour le muscle.

Ces lipoïdes sont des constituants permanents et fondamentaux du protoplasma cellulaire; normalement les teneurs en acides gras et en cholestérine (indice lipocytique) sont très fixes ; les écarts individuels sont peu marqués. Mlle Weill a montré que pour le rein, contrairement à ce qui existe pour le foie, chez les poïkilothermes, la teneur en acides gras et en cholestérine est assez fixe.

Phosphore lipoïdique. — Quant au *phosphore* lié aux lipoïdes, A. Mayer et Schaeffer ont constaté que pour un même organe (rein), la teneur en phosphore lipoïdique est la même chez les divers animaux examinés ; elle est caractéristique de l'organe (pourvu qu'on rapporte au poids humide des tissus et non au poids sec). Nous donnons des moyennes.

		$\frac{\text{cholestérine}}{\text{phosphore lipoïdique}}$
Chien	1,25	2,29
Lapin	1,25	2,85
Cobaye	1,48	1,70
Pigeon	1,48	2,34
Anguille	1,32	2,44

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1913-1914.

Le phosphore est plus abondant dans le rein et dans le foie que dans le muscle.

A. Mayer et Schaeffer constatent que le rapport $\frac{\text{acide gras}}{\text{phosphore}}$ est plus grand dans le tissu rénal qu'il ne l'est dans les phosphatides connus ; cependant cette différence est moins marquée pour le rein que pour le muscle en général (sauf certaines exceptions), et le foie de l'anguille et du pigeon.

Soufre. — La cellule rénale renfermerait du *soufre* : 2 p. 1.000 (notablement moins que dans le foie et surtout la surrénale).

A. Blanchetière et Léon Binet, en dosant la *glutation* dans différents organes, ont constaté que le rein pour 100 gr, de tissu renfermait 284 mgr., c'est-à-dire une teneur assez élevée, inférieure seulement à celle des surrénales et du foie.

Eau. — La teneur moyenne en eau du tissu rénal est de 75 à 77 p. 100 gr. de tissu frais.

Le rein dans l'ordre d'imbibition des tissus se place de la façon suivante : poumon et cerveau, rein, muscle, foie.

L'imbibition des tissus est d'autant plus grande que

$$\frac{\text{cholestérine}}{\text{acide gras}} \quad \text{et} \quad \frac{\text{cholestérine}}{\text{P. lipoïdique}}$$

est plus élevé.

Si on étudie en outre l'imbibition du tissu rénal, on constate les phénomènes suivants :

Eau distillée. — L'imbibiltion du tissu rénal plongé dans l'eau distilllée se chiffre ainsi :

Chien	678	pour 100 gr. de tissu sec à 15 — 18°.
Lapin	829	
Pigeon.	576	
Moyenne	692	

Cette moyenne est moins élevée que pour le poumon, plus élevée que pour le foie. Ce pouvoir d'imbibition est proportionnel au *coefficient lipocytique*.

Solutions salines. — Si on étudie l'imbibition dans l'eau chargée d'électrolytes, on constate, en utilisant des solutions salines de plus en plus concentrées, que cette imbibition diminue d'autant plus que le coefficient lipocytique est plus élevé. Pour aucun tissu, le chute d'imbibition n'est directement proportionnelle à la seule pression osmotique du milieu, à la concentration en électrolytes. Il y a *interaction* entre les deux facteurs de la teneur en eau : concentration en électrolytes du milieu et teneur des tissus en lipoïdes.

L'imbibition des tissus varie avec la concentration du milieu et, dans l'ensemble, quel que soit l'électrolyte, diminue avec elle.

Les différents ions agissent inégalement sur un même tissu pour diminuer son imbibition maxima par l'eau.

Le *Ca* aurait pour le rein une action empêchante très marquée, comme pour le muscle et le cerveau (mais moins cependant que pour eux) ; il diminuerait la liaison des lipoïdes et par suite celle du gel protoplasmique avec l'eau. Ce rôle particulier est en rapport avec la composition des tissus en lipoïdes.

Le tissu rénal renfermerait normalement 7 mgr. p. 100 de *Ca* (1).

Les ions H pour le rein, comme pour le cerveau, le poumon, le foie mais inversement à ce qui existe pour le muscle, diminuent l'imbibition maxima.

A Mayer et Schaeffer concluent que les lipoïdes agissent comme facteurs limitatifs de l'imbibition par l'eau. La cholestérine agit pour rendre les lipoïdes pénétrables par l'eau et pour diminuer la restriction à l'imbibition que déterminent les composés d'acide gras.

Les constatations d'A. Mayer et Schaeffer présentent, en ce qui concerne la physiologie rénale, un très grand intérêt. L'étude des variations de la teneur de la cellule rénale en ses différents constituants au cours des divers actes de la sécrétion urinaire, fournira sans doute des renseignements de premier ordre en ce qui concerne le mécanisme intime de cette sécrétion et le rôle de la cellule.

A. Mayer, Schaeffer et Rathery ont étudié les modifications de structure corrélatives au changement d'aspect cytologique de la cellule.

Ils se sont adressés à des modifications d'ordre pathologique et ont cherché à observer s'il existait un parallélisme entre les changements d'aspect de la cellule et sa structure chimique. Leurs travaux (2) ont porté surtout sur le foie ; cependant certaines recherches inédites concernaient le rein. De leurs études ils ont pu émettre les conclusions suivantes :

Les mitochondries constituent un aspect morphologique conditionné par l'équilibre physico-chimique existant dans le protoplasma entre les protéiques solubles et les lipoïdes peu miscibles avec l'eau. Dans leur constitution entrent des composés d'acides gras non saturés ; les caractères de solubilité les rapprochent des phosphatides. Il est donc vraisemblable que ces mitochondries représentent pour une part les lipoïdes phosphorés à acides gras non saturés existant dans la cellule ou précipités par les réactifs.

Ces mitochondries doivent probablement avoir un rôle général dans les processus d'auto-oxydation dont la cellule est le siège.

Les lésions de la cellule caractérisées par de la cytolyse correspondent à *un abaissement dans la concentration en lipoïdes phosphorés*, abaissement d'autant plus marqué que la cytolyse est plus intense.

L'homogénéisation correspond à *une élévation de la concentration en lipoïdes phosphorés*, élévation d'autant plus marquée que l'homogénéisation est plus intense.

(1) Colhp a montré que sous l'influence de l'extrait parathyroïdien, le *Ca* du rein s'élève considérablement (200 mgr. p. 100).

(2) *J. Path. gén.*, 1914.

ROLE DE LA CELLULE COMME AGENT SÉCRÉTEUR

La cellule rénale intervient comme agent sécréteur indiscutable dans deux conditions :

1° Elle détermine la synthèse de l'acide hippurique ;

2° Elle sécrète l'ammoniaque.

SYNTHÈSE DE L'ACIDE HIPPURIQUE

La quantité d'acide hippurique éliminée en 24 heures par l'urine d'un adulte recevant une alimentation normale est de 0 gr. 70, mais peut atteindre 2 gr. et plus avec un régime riche en fruits et en légumes. Le bœuf en élimine 150 gr. par jour.

Wœhler a montré que l'acide benzoïque ingéré reparaît dans l'urine sous la forme d'acide hippurique.

Bunge et Schmiedeberg (1) ont montré que chez le chien l'acide hippurique se forme dans le rein qui en fait la synthèse avec l'acide benzoïque des aliments et le glycocolle de l'organisme. Quand on injecte de l'acide benzoïque et du glycocolle dans le sang d'un chien chez lequel on a supprimé toute circulation dans le rein, on ne retrouve dans le sang, le foie, le muscle de l'animal que de l'acide benzoïque et pas d'acide hippurique.

Si on perfuse le rein de chien avec du sang additionné d'acide benzoïque, le sang de la veine rénale ou le liquide qui s'écoule par l'uretère, contiennent de l'acide hippurique ; ils en renferment encore plus, si on a ajouté à la fois de l'acide benzoïque et du glycocolle.

Si on n'ajoute que du glycocolle, on n'obtient pas les modifications précédentes.

Si le sang perfusant est saturé de CO, rien ne se produit plus (Hoffmann); par contre, le simple sang laqué suffit pour provoquer la synthèse (Munk).

Le tissu rénal dont les cellules ont été détruites par trituration ne produit plus, en présence de sang oxygéné, la synthèse ; de même la quinine qui lèse la cellule, l'empêche également. Bunge et Schmiedeberg pensaient dès lors que cette synthèse constituait une propriété de la cellule rénale vivante.

Abelous et Ribaut ont montré qu'on pouvait obtenir le phénomène avec des macérations de rein, à condition d'utiliser non plus l'acide benzoïque, mais l'alcool benzylique. L'alcool benzylique, en produisant de l'acide benzoïque, fournit l'énergie nécessaire à la réaction. Wiechowski, en faisant ingérer de l'acide benzoïque, constate qu'une partie de l'azote total urinaire s'élimine sous forme d'acide hippurique.

Chez les oiseaux, après ingestion d'acide benzoïque, se produit une excrétion d'acide ornithurique par synthèse de l'acide benzoïque et de l'ornithine dérivée de l'arginine.

La formation de l'acide hippurique permet de remplacer l'acide ben-

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1876, Bd. 6-233,

zoïque qui est toxique par un corps qui l'est moins; elle constitue par conséquent une réaction de défense de l'organisme.

Chez le lapin la dose mortelle d'acide benzoïque est de 1 gr. 7 par kilogramme. Si on injecte en même temps du glycocolle, on peut rendre inoffensives des doses de 2 gr. 3 par kilogramme (Wiener-Wiechowski). Si on n'injecte pas en même temps de glycocolle, l'acide benzoïque est éliminé partie en nature, partie sous forme d'acide benzoylglycuronique.

Bunge et Schmiedeberg avaient obtenu de l'acide hippurique en opérant sur les reins de chien et de cochon ; par contre, la grenouille après double néphrectomie, fabrique de l'acide hippurique. Friedman et Tachau (1) en perfusant le foie du lapin obtiennent la synthèse de l'acide hippurique Snapper, Grunbaum et Neuberg (2), en perfusant pendant 1 heure et demie le rein de chien avec 600 cmc. de sang humain auquel ils ajoutent 1 gr. 5 de glycocolle et 2 gr. 4 de benzoate de soude, retrouvent des cristaux d'acide hippurique dans le sang.

Jaarsveld et Stokvis, Kronecker, Achard et Chapelle, Lewinski, Cappezuoli, Violle, Kingsburg, Morgulis, Pratt et Jahr, Bignami constatent des troubles de l'excrétion de l'acide hippurique dans les néphrites. Normalement, Kingsburg et Lewis estiment qu'après ingestion de 10 gr. de benzoate, on constate au bout de 6 heures une excrétion équivalente d'acide hippurique dans les urines. Violle admet une excrétion plus prolongée (de 8 heures). Snapper après ingestion de 5 gr. de benzoate estime qu'en 12 heures tout l'acide hippurique est excrété. Snapper et Grunbaum (3) pensent que le retard dans l'élimination de l'acide hippurique ne se produit que dans les néphrites avec azotémie; l'acide hippurique est normalement formé; le pouvoir de synthèse n'est pas atteint, seul le pouvoir d'excrétion est diminué. Les phénomènes de synthèse seraient dus à une diastase déshydratante.

FORMATION DE L'AMMONIAQUE AU NIVEAU DU REIN

On admettait autrefois que le rein extrayait l'ammoniaque de la circulation générale où elle se trouvait préformée; le foie étant pour la plupart des auteurs le siège de la formation de ce corps (réaction réversible au niveau de l'organe; transformation de l'ammoniaque en urée et de l'urée en ammoniaque), pour d'autres, cette ammoniaque se formait dans tous les tissus.

Cette théorie se heurtait du reste à diverses constatations.

1° Henriquez et Christiansen (4) montrèrent qu'après l'extirpation des reins, contrairement à ce qui a lieu pour l'urée, l'ammoniaque sanguine n'augmente pas et Mlle Moissonnier (5), tout récemment, trouvait chez les néphritiques azotémiques une valeur de l'ammoniémie assez identique à la

(1) *Bioch. Zeitsch.*, XXXV, 89, 1910.
(2) *Biochem. Zeitschrift*, CXLV, 1924, p. 40.
(3) *Presse méd. Dec.*, 1926.
(4) *Biochem. Zeitscht.*, 1917, 165-188,
(5) *Th. Paris*, 1921,

valeur normale. Cette valeur de l'ammoniémie serait pour Ambard entre 5 et 8 mgr.; 5 à 15 mgr. pour Mlle Moissonnier; 10 mgr. pour Camerer.

2° Si l'ammoniaque se forme en dehors du rein, comme elle est très toxique, on s'expliquerait mal que l'organisme supporte les quantités d'ammoniaque qui devraient exister dans son sang en cas de fortes ammoniémies. Bang a constaté que le taux mortel d'ammoniémie chez le lapin était de 60 mgr.; Henriques et Christiansen, 74 et 45 mgr.; Hugounenq et G. Florence, Mlle Moissonnier, 70 mgr. par litre de plasma; le taux d'ammoniémie non plus mortel, mais convulsivant serait de 30 à 40 mgr. (Mlle Moissonnier).

Or l'ammoniémie nécessaire à un homme à reins normaux pour éliminer la quantité habituelle de 50 cgr. devrait être de 25 mgr., soit 40 p. 100 de la concentration mortelle (L. Ambard et Schmid). Un sujet néphritique dont la constante serait de 0,21 aurait donc besoin d'une ammoniémie de 75 mgr., c'est-à-dire supérieure à la concentration mortelle; il devrait donc mourir d'ammoniémie très rapidement, ce qui n'est pas le cas, car on observe chez ces sujets des survies notables (L. Ambard et Schmid).

On pourrait faire des remarques identiques chez les diabétiques qui présentent de fortes ammoniuries.

La pauvreté du sang en ammoniaque a été confirmée par Bisgaard et Noervig, Folin et Denis, Barnett, Russel, Nencki et Zaleski. G. Fontès et Yovanowitch (1) constatent que le sang artériel traité aussi près que possible de la sortie du vaisseau ne renferme que des traces infinitésimales de NH^4 (0 mgr. 1 par litre de sang artériel; 0 mgr. 5 de sang veineux), la teneur du sang artériel en ammoniaque est fonction du temps de séjour hors des vaisseaux; l'inanition qui engendre l'acidose n'augmente pas l'ammoniémie; Henriques et Gottlieb arrivent à la même conclusion. Parnas et Klisiecki admettent que le sang renferme des quantités bien définies d'ammoniaque, variables suivant l'espèce, et que le chien possède une ammoniémie artérielle parfois égale, mais le plus souvent supérieure au chiffre de Fontès et Yovanowitch, l'ammoniémie veineuse étant toujours très supérieure à l'ammoniémie artérielle. Fontés (2) n'accepte pas les conclusions de Parnas et Kliesiecki; il estime que les traces d'ammoniaque trouvées dans le sang sont « obtenues artificiellement aux dépens d'un composé ammoniogène encore inconnu et très labile et qu'elles sont d'autant plus élevées que l'action hydrolysante de l'alcali ajouté au sang est plus notable. Il se pourrait que ce composé fût le précurseur rénal de l'ammoniaque. Cela expliquerait la forte ammoniémie relative de la veine rénale, notée d'abord par Nash et Benedict et constamment retrouvée depuis ».

Siège de production de l'ammoniaque. — En 1921, Nash et Benedict (3) ont les premiers émis cette idée que l'ammoniaque était formée dans le rein lui-même; le sang de la veine rénale renfermait trois fois plus d'ammo-

(1) *Soc. biol. Strasbourg*, 8 mars 1925; *Soc. Chim. biol.*, 1925, 766.
(2) *Bull. Soc. Chim. biol.*, 1926.
(3) *The Journal of biolog. Chim.*, 2 oct. 1921, t. XLVIII.

niaque que le sang de l'artère ; d'autre part, se basant sur ce fait que 500 litres (1) de sang irriguent journellement les reins, il faudrait, pour fournir les 500 mgr. d'ammoniaque éliminés en moyenne par jour, que le sang renferme au moins 1 mgr. d'ammoniaque au litre. Or pour eux ce dernier n'en contenait que 0 mgr. 8.

L. Ambard et F. Schmid (2) ont repris l'étude de cette question ; ils montrent tout d'abord que si le premier argument de Nash et Benedict conserve une grosse valeur, le second est plus fragile, car la différence constatée entre le chiffre théorique d'ammoniémie et le chiffre réel est bien faible ; d'autre part, ce chiffre lui-même est inexact et très différent de celui trouvé par la plupart des auteurs ; ils pensent que cette différence résulte d'une technique défectueuse de dosage de l'ammoniaque.

Ils admettent cependant le bien-fondé du fait lui-même découvert par Nash et Benedict : l'ammoniaque urinaire est formée dans le rein lui-même, la petite quantité d'ammoniaque qu'on trouve dans la circulation générale n'étant qu'un reste d'ammoniaque échappé à la résorption rénale.

Voici les arguments apportés par L. Ambard et F. Schmid pour appuyer l'hypothèse précédente :

1° La recherche des constantes uréo-sécrétoire et ammonio-sécrétoire, aboutit à cette conclusion que le chiffre d'ammoniémie obtenu par le calcul de la constante est notablement supérieur au chiffre réel : 0,025/1000 au lieu de 0,0055 à 0,0074/1000. (Chez le sujet normal à $K = 0,07$.)

Il y avait là un écart tel qu'on pouvait en conclure que la recherche de l'ammoniémie d'après les lois de la sécrétion de l'urée était un mythe ; or, jusqu'ici aucun fait probant n'était venu infirmer les lois précédentes.

D'autre part, l'ammoniaque n'a pas de seuil ; or, dans les substances sans seuil, les débits sont réglés par la concentration sanguine ; il n'en était pas ainsi pour NH^4 qui s'élimine avec des débits variables pour des ammoniémies presque identiques : c'est que du NH^4 se forme au niveau du rein.

2° L'ingestion de bicarbonate de soude fait tomber rapidement l'ammoniaque urinaire à des valeurs très faibles. Or celle-ci ne modifie pas l'*ammoniémie ;* on pouvait supposer que la chute de l'ammoniaque urinaire provenait de la *suppression de la production de l'ammoniaque* au niveau du rein.

Chez des sujets à qui on fait absorber du bicarbonate ou du citrate de soude, 10 à 15 gr., on recherche la constante uréo-sécrétoire et on établit théoriquement par elle l'ammoniémie tout en dosant le corps dans le sang. On peut comparer les deux chiffres obtenus entre eux et avec le débit ammoniacal. On s'aperçoit que plus les débits d'ammoniaque urinaire diminuent, plus les valeurs théoriques d'ammoniémie calculées et observées réellement se rapprochent au point de devenir identiques.

L. Ambard et F. Schmid concluent à la formation de l'ammoniaque au niveau du rein lui-même (3).

(1) Chiffre inférieur à celui admis par la plupart des auteurs.
(2) *Soc. biol.*, 10 nov. 1922, 15 avril 1922 ; *Arch. mal. reins et org. genito-ur.*, oct. 1922.
(3) *Soc. biol.*, 10 mars 1922.

Dautrebande (1) fait remarquer qu'avant d'accepter cette thèse, il serait prudent de doser l'ammoniémie du sang à l'entrée et à la sortie d'autres organes aussi actifs que le rein. Robert Loeb chez l'animal, Dautrebande et Mlle Robert chez l'homme, trouvent que le sang veineux provenant de différentes parties du corps est toujours plus riche en ammoniaque que le sang artériel.

Modes de production de l'ammoniaque au niveau du rein. — Dans le diabète avec acidose, il y a ammoniurie ; Ambard et Schmid estimant que chez le sujet normal ou pathologique l'ammoniurie relève d'un processus unique, ont cherché à expliquer le mode de production de cette ammoniurie dans le diabète.

Dans le diabète, le sang contient des acides diacétique et β oxybutyrique combinés à des bases (particulièrement au Na des carbonates). Or le rein retient les bases et n'élimine que les acides (constance de l'équilibre acido-basique), suivant le processus établi depuis plusieurs années par Henderson et Spiro. Or, de ce fait, le Na se trouve en abondance dans les liquides péritubulaires ; ces liquides hyperalcalins se trouvant en présence d'urée l'attaque ; l'élimination des acides gras et la rétention du sodium auraient pour corollaire obligé, étant donné que le sang contient toujours de l'urée, une formation d'ammoniaque.

L'hyperammoniurie consécutive à l'injection d'HCl s'expliquerait par le même mécanisme.

Cette conception exige donc que, dans certains cas, le rein n'élimine pas en bloc les sels qui se présentent à lui, mais qu'il en élimine plus d'ions acides que d'ions basiques.

La sécrétion des électoclytes se fait au niveau du rein *par ions ;* pourquoi existe-t-il de si grandes variations entre la *proportion des anions et des cations éliminés par le rein ?* (Ambard et F. Schmid) (2).

Sous l'influence de l'intoxication par les acides minéraux, par HCl par exemple, les herbivores se comportent différemment que les carnivores ; Walter (3) a montré que chez les herbivores la réserve alcaline diminue tandis que chez les carnivores elle est invariable, et s'accompagne d'hyperammoniurie. Le carnivore élimine Na en proportion du Cl ingéré et emprunte ce Na à sa réserve alcaline, le carnivore élimine moins de Na que de Cl et Cl s'élimine saturé par de l'ammoniaque. Cette différence de réaction tient simplement à la différence d'alimentation (azotée) (Eppinger). Si les acides minéraux ne peuvent s'éliminer que saturés par des bases (ammoniaque, soude, potasse), les acides organiques peuvent passer en grande partie à l'état libre.

Chez l'herbivore, qui élimine davantage de Na, un abaissement du seuil de Na paraît probable ; or le facteur principal qui règle la position du seuil de Na doit être la concentration intra-rénale en ions H +. Lorsqu'un acide

(1) *XVIIIe Congrès français de médecine.*
(2) *Soc. biol.*, 15 avril 1922.
(3) *Arch. f. exp. Patch u. Pharm.*, 1877, 148-175.

a pénétré dans la cellule rénale, il y fait régner une certaine concentration en ions H +, c'est cette concentration en ions H + qui va abaisser proportionnellement à son degré les seuils des bases minérales et notamment celui de Na.

Le carnivore ayant ingéré de l'acide, fabrique un excès d'ammoniaque ; l'acide et l'ammoniaque pénètrent dans la cellule rénale ; l'acide est donc saturé sur place et la concentration en ions H+ est annulée dans la cellule rénale elle-même ; d'où pas de modification du seuil des bases minérales, pas d'élimination en excès des bases, donc pas de diminution de la réserve alcaline. L'herbivore ne faisant pas d'hyperammoniurie par suite de son alimentation spéciale ne peut pas neutraliser au moyen d'un excès d'ammoniaque, l'acide qui a pénétré les cellules rénales ; la concentration intrarénale en ions H+ se maintient, abaisse le seuil des bases minérales, elle en augmente le débit, l'acide sort finalement du rein neutralisé ; mais il y a perte de la réserve alcaline et augmentation parallèle des bases minérales dans les urines (Salkowski-Walter).

En ce qui concerne les acides organiques, on sait que leur dissociation est très faible : 2 p. 100 pour l'acide β oxybutyrique contre plus de 90 p. 100 pour un acide minéral. L'abaissement du seuil de Na étant fonction de la concentration des ions H + on conçoit que l'acidité des acides organiques soit beaucoup trop faible pour abaisser sensiblement le seuil des bases minérales ; ces acides s'éliminent donc en grande partie sans être saturés (diabète).

« Le fait que l'abaissement des seuils des bases minérales est indépendant de la nature de l'anion en jeu et fonction de la concentration des ions H + établit péremptoirement le rôle des ions H + sur la position des seuils des bases minérales : Le jeu des seuils rénaux est donc engagé dans la formation de l'ammoniaque au niveau des reins » (Ambard et Schmid).

ACIDE URIQUE ET REIN

Le rein aurait pour fonction d'accumuler l'acide urique sans le détruire du reste. Folin, Berglund et Derick dosèrent l'acide urique dans le sang de l'artère et de la veine rénale après injection d'acide urique.

Ils constatent que le taux de l'acide urique diminue très rapidement dans le sang qui sort du rein. Dosant l'acide urique dans l'organe (pour 100 gr. de tissu) ils constatent 10 minutes après l'injection, 128 mgr. d'acide urique et 2 heures et demie plus tard, 3 mgr. 8 seulement ; dans une autre expérience ils enlèvent le rein, 3 minutes après l'injection, il renferme 75 mgr. d'acide urique, 7 minutes après ils enlèvent l'autre rein, il renferme 45,6 mgr. ; or un rein normal de chien renferme 1 mgr. 2 à 1 mgr. 4, d'acide urique pour 100 gr. de tissu.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SERVANT DE BASE AUX THÉORIES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

Toute une série d'expériences diverses ont été effectuées au niveau du rein, dans le but surtout d'éclaircir la question si controversée concernant le rôle respectif des diverses parties constituantes du rein dans la sécrétion de l'urine.

Nous décrirons ici les expériences principales :

1° Etude sur la sécrétion des colorants par le rein ;

2° Etude sur la sécrétion des pigments et des sels ;

3° Expériences de Nussbaum et de Gurwitsch sur le rein de grenouille ;

4° Lésions expérimentales des tubes rénaux ;

5° Relation entre la sécrétion de l'urine et son pouvoir de synthèse.

SÉCRÉTION DES COLORANTS

L'étude de l'élimination des matières colorantes par le rein est ancienne. Chrzonszczewski en 1863 employa le carmin ammoniacal mais c'est surtout Heidenhain qui en 1874 en se servant de l'indigo-sulfate de soude, inaugura toute la série de recherches effectuées par de multiples auteurs sur l'élimination des matières colorantes par le rein (von Wittich, Nussbaum, Henschen, Pautinski, Grutzner, Marès, Schultze, Kowalevsky, Schmidt Cuenot, Galeotti, Sobieransky, Ribbert, Achard et Castaigne, Albarran et L. Bernard, Halsey, Arnold, Gurwitsch, Regaud et Policard, Basler, Bianchi, Chassin, Moellendorff, Turchini, etc.).

Rôle du colorant. — Une première question se pose, qu'Heidenhain avait parfaitement comprise, « y a-t-il similitude ou seulement analogie plus ou moins grossière entre les matières colorantes et les matériaux de

l'urine dans leur façon d'être éliminés par le rein ». Certaines matières colorantes ont par elles-mêmes une action physiologique (Gautrelet et Gravellat) et certaines diminuent l'activité sécrétoire du rein (bleu de méthylène, rouge neutre) ; d'autres sont sans effet (carmin d'indigo, garance, etc.). Beaucoup sont évidemment sans action nocive sur le rein mais cette absence de nocivité ne suffit pas pour donner à la méthode toute sa valeur. Chaque substance qui s'élimine par le rein semble posséder « son coefficient propre de passage et on ne peut rigoureusement conclure de l'une à l'autre » (Lépine).

Il faudrait enfin faire jouer un rôle au *p*H intérieur cellulaire (Reiss). Stieglitz injectant dans les veines de différents mammifères des solutions de rouge neutre, d'alizarinate de soude, etc., tue les animaux ensuite au bout de quelques minutes. Les glomérules du rein ne montrent pas de coloration tandis que les teintes des tubes contournés, des anses de Henle, et de l'urine sont très nettes. La réaction des cellules sécrétoires du rein dépend largement de la réaction de l'urine. Quand cette dernière est alcaline, les tubes contournés et les anses de Henle sont acides et vice versa. Chez un chien nourri de viande, l'urine est acide, le cortex rénal montre alors une réaction plutôt alcaline. Tout le rein ne fonctionne pas toujours de la même façon. On peut trouver simultanément l'une des parties du rein sécrétant une urine alcaline et l'autre une urine acide ; la zone médullaire contient une urine alcaline, les cellules des tubes collecteurs ne présentent pas de coloration. Dans sa partie externe la zone médullaire présente les mêmes réactions que les cellules du cortex, cela tient aux réactions des anses de Henle.

Dans la néphrite mercurielle le cortex rénal est acide, même avec une urine acide (Reiss). Martin Fischer estime que l'augmentation de l'acidité du rein joue un rôle capital dans les lésions des néphrites.

De nombreuses matières colorantes ont été expérimentées, nous citerons les principales :

Les couleurs vitales : bleu de toluidine, bleu de méthylène, rouge neutre, brun Bismark.

Les couleurs non vitales : indigo-carmin, carmin et carminates, fuchsine, rouge Bordeaux, rouge congo, bleu d'aniline soluble dans l'eau.

Sous quelle forme le colorant arrive-t-il au rein ? — Divers colorants existent dans l'organisme à l'état de leuco-dérivé. Ehrlich avait constaté que certains organes à oxydation active, tels que le rein, le pancréas, les muscles sont colorés en bleu tandis que les autres sont incolores et que le bleu de ces organes colorés disparaît après la mort. Castaigne reprit ces expériences et admit que la filtration du leuco-dérivé se faisait à travers le glomérule et que le leuco-dérivé est transformé en bleu au niveau des tubuli par une action oxydante des cellules épithéliales. Albarran et Léon Bernard ne purent déceler la présence d'un dérivé incolore dans le sérum de sujets ayant reçu une injection de bleu de méthylène, mais si on injecte ce sérum à d'autres animaux, l'urine de ces derniers devient bleue.

Le bleu circule donc dans l'organisme à l'état de dérivé incolore, il en

serait de même des autres colorants vitaux et même de l'indigo-sulfate de soude.

On retrouve au niveau d'autres tissus que le rein, le colorant à l'état non modifié : glandes cutanées des batraciens, cellule de Kupfer du foie, mésentère et épiploon du rat, cobaye, crapaud ; leucocytes.

LIEU D'ÉLIMINATION DU COLORANT AU NIVEAU DU REIN

Cette question a fait l'objet de multiples travaux. Elle a servi de base à un grand nombre de physiologistes pour édifier leurs théories concernant la sécrétion rénale. Elle mérite donc d'être longuement discutée.

EXPÉRIENCES CRUCIALES D'HEIDENHAIN

L'expérience de Heidenhain chez le lapin et le chien est à la base de toutes les études concernant l'étude de l'élimination des colorants par le rein.

Heidenhain, en 1874, fit une première expérience (1). Il injecte dans les veines de l'animal (chien, lapin) une solution saturée à froid de carmin d'indigo (environ 1 p. 100). Il sacrifie l'animal par saignée quand l'urine est devenue bleue. Il fixe la couleur par une injection artérielle (veineuse, dit Bouin) de solution concentrée de chlorure de potassium. Les coupes sont examinées soit dans le baume du Canada, soit dans la glycérine saturée de chlorure de potassium. Il constate que :

a) Les glomérules sont *incolores ;*

b) Les *tubes contournés*, les *branches larges de l'anse de Henle* sont colorés ; ils le sont inégalement et cela proviendrait d'une inégalité d'intensité de fonctionnement (alternance fonctionnelle sécrétoire) ; la lumière des tubes renferme de l'indigo ;

c) Les canaux de Bellini et les branches grêles de l'anse de Henle ne renferment d'indigo que dans leur lumière et non dans les cellules.

Dans un second mémoire, Heidenhain, avec Neisser, complète ses expériences en essayant de supprimer la fonction glomérulaire (nous faisons du reste ici toute réserve sur cette prétendue exclusion élective du glomérule) :

1° Il sectionne la moelle cervicale chez le lapin, il en résulte un abaissement de la pression sanguine. L'urine cesse dès lors d'être sécrétée, la filtration d'eau par le glomérule d'après Heidenhain n'ayant plus lieu.

Si l'animal est tué au bout de 10 minutes, les cellules tubulaires sont teintées de bleu.

Si l'animal n'est tué qu'au bout d'une heure, les cellules ne sont pas colorées, et le pigment se trouve en masse dans les tubes contournés et la partie large de l'anse de Henle. Aucune urine n'était excrétée dans aucun cas et la capsule n'était pas colorée.

2° La *ligature de l'uretère* finit par empêcher la filtration glomérulaire, et pourtant la couleur s'élimine par les tubes contournés.

(1) *Pfluger's Arch., f. des ges. physiol.*, 1874.

3° Si on applique sur un segment du rein au niveau du cortex *un caustique* (nitrate d'argent), le segment situé au-dessous de la zone altérée montre la même apparence que dans la première expérience; l'indigo est précipité en masse dans les tubes contournés, alors que dans le reste de l'organe il a été balayé par la sécrétion du glomérule. Cushny admet que le caustique a supprimé l'action de la capsule, comme plus haut la section médullaire.

Heidenhain s'appuie sur ces constatations pour considérer (1874) que l'indigotate est sécrété par l'épithélium tubulaire.

Nussbaum (1) se rallie à la théorie d'Heidenhain, à la suite des expériences pratiquées chez la grenouille et qui seront analysées plus loin. Après ligature de l'artère rénale (suppression du glomérule) le sulfo-indigotate de soude est retrouvé dans les cellules des tubes contournés bien qu'il ne se produise aucune élimination aqueuse. Gurwitsch en liant la veine porte ne constate plus aucune élimination de colorant (suppression des tubes contournés).

Dreser 1881 (fuchsine acide chez la grenouille), Schultze 1887, Kuhn 1890, Galeotti 1894 (bleu de métylène), Hober 1905, Basler 1906, Brugnatelli 1907, Schafer 1908, Gargar, Bouillut, Bianchi, Aschoff, Turchini 1919 (2), se rallient à l'opinion de Heidenhain. Policard admet qu'on n'a aucune preuve de l'élimination des matières colorantes par le glomérule, « tout au plus pourrait-on dire que pour le carmin, la matière colorante est éliminée pour une faible quantité par le glomérule, tandis qu'elle l'est pour une plus grande part par les tubes contournés ».

Turchini conclut que le tube contourné, la partie large de l'anse de Henle et le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel, éliminent seuls le colorant, le glomérule ne joue aucun rôle à ce point de vue.

Critiques se rapportant aux expériences d'Heidenhain. — Tous les auteurs n'acceptent pas les conclusions d'Heidenhain, Henschen et Pautinski ont été des premiers à les repousser.

Cushny s'est élevé également contre l'hypothèse d'Heidenhain, et il admet que le glomérule filtre les colorants.

L'argumentation d'Heidenhain acceptant la sécrétion du colorant par les seuls tubules s'appuie sur les quatre points suivants, critiqués par Cushny :

1° Les glomérules étant incolores, le colorant n'a pu les traverser. — a) *L'absence de coloration capsulaire n'a pas de valeur.* — Le colorant peut traverser la capsule sans qu'on puisse le déceler; soit parce qu'il est légèrement dilué, soit parce qu'il se trouve à l'état réduit et incolore; les cellules hépatiques par exemple sont incolores bien que l'indigotate se retrouve dans les capillaires biliaires, Kabrhel montre que les cellules rénales elles-mêmes sont souvent incolores bien que l'urine soit bleue.

Kabrhel (3) en 1886, chez la grenouille observe l'indigo en grande quantité

(1) *Pfluger's arch. f. des ges. phys.*, 1878.
(2) Thèse, Paris, 1919.
(3) *Wiener med. Jahrb.*, 1886.

dans les espaces lymphatiques et dans la lumière, mais ne le retrouve jamais à l'intérieur des cellules quoique la membrane basale soit colorée.

Sobieransky (1) estime que l'indigotate est réellement éliminé par la capsule sous forme de solution très diluée, concentré dans les tubules par résorption d'eau jusqu'à ce qu'il soit finalement précipité en masse dans la lumière. La coloration de l'épithélium s'explique non par le passage de l'indigotate à travers l'épithélium pour aboutir à la lumière tubulaire, mais par de petites quantités de particules colorées résorbées par les tubules (venant de la lumière).

Castaigne admet également que le bleu traverse le glomérule à l'état de leucodérivé, est régénéré ensuite grâce à l'oxydation des cellules épithéliales et est en partie résorbé par elles.

b) *La capsule peut être colorée.* — Heidenhain et Pautinski (1880) constatent parfois une coloration de la capsule ; mais ils estiment que ces faits s'expliquent par l'injection d'une très grande quantité de colorant.

Henschen (2) (1879) et Sobieransky (3) (1895), répétant exactement les expériences d'Heidenhain avec section de la moelle, trouvent les capsules glomérulaires colorées et observent des masses d'indigo précipitées dans la lumière capsulaire ; il suffit de sacrifier les animaux 1 à 2 minutes après l'injection ; si l'animal est sacrifié plus tardivement, le colorant disparaît de la capsule et les cellules tubulaires qui étaient primitivement incolores, se teintent comme dans l'expérience d'Heidenhain.

Grutzner (4) 1881 confirme les expériences d'Henschen, mais admet qu'il s'agit là de faits pathologiques relevant de troubles circulatoires causés par une injection extrêmement rapide sous une très forte pression.

On pourrait d'autre part constater le colorant dans l'espace capsulaire par suite d'un reflux de l'urine; Turchini en fait cette remarque chez le têtard.

En utilisant d'autres colorants que le sulfo-indigotate de soude, on peut constater une coloration capsulaire.

Dans de récentes expériences Haymann et Isaac Starr (5) après Nelson obtinrent la coloration des glomérules par le vert B de Janus. On injecte dans les vaisseaux du vert B de Janus, et on fait ensuite une injection d'une solution de molybdate d'ammonium ; les glomérules sont colorés en bleu et les tubes en rouge brun.

Chrzonsczewski (6) (1864) et Wittich (7) (1875) chez des lapins injectés avec du carmin constatent une teinte rouge diffuse de la capsule (glomérule et lumière); une coloration intense de la lumière des tubes contournés et de

(1) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 35, p. 144, 1895.

(2) *Akademisch abhandlung. for medicinska graden Stockholm*, 1879 ; *Abstract. in Hofmann Schwalbe's Jahresber u. d. Fortsch. des anat. u. phys.*, 1880.

(3) *Arch. f. exp. path, u. pham.*, 1895.

(4) *Pfluger's arch. f. d. ges. phys.*, 1891.

(5) *J. of exp. med.*, nov. 1925.

(6) *Virchow's arch.*, 1864.

(7) *Arch. f. mikr, anat.*, 1875.

tout le segment interne de leur épithélium; le *segment externe des cellules restant incolore*. Ils concluent que le carmin est excrété par la capsule et non par les tubes.

Schmidt (1) en 1891, Ribbert (2) en 1894, Sobieransky en 1895 (3), Basler en 1906 confirmaient les données précédentes tout en ne retrouvant pas toujours les grains de carmin exclusivement cantonnés au segment interne des cellules des tubes contournés.

Le carmin colore plus facilement que l'indigo, n'est pas réduit par les tissus tandis que l'indigo est facilement réduit et décoloré. Von Wittich admet ainsi que Nussbaum que, contrairement à l'indigo-sulfate, le carmin est filtré par le glomérule et précipité ensuite au contact de la zone apicale de l'épithélium des tubules; les colorants ne suivent pas tous le même chemin. Schmidt s'est élevé contre les conclusions de Von Withich, le carmin ne serait pas pour lui éliminé par le glomérule.

Basler (4) constate que l'urine peut renfermer le colorant avant qu'aucune coloration puisse être constatée dans les tubules, quoique à ce moment le glomérule soit coloré; il en infère que le carmin est excrété en partie par la capsule, mais qu'une autre partie est excrétée par les tubules (Basler et Suzuki) (5).

Cushny conclut de tous ces faits que le glomérule excrète l'*indigo* sous *forme incolore*.

2° L'INDIGO EST SÉCRÉTÉ MALGRÉ L'EXCLUSION DU GLOMÉRULE. — Celui-ci ne joue donc pas un rôle dans la sécrétion des colorants.

Heidenhain en sectionnant la molle estime qu'il abaisse la pression sanguine à un point tel que l'urine n'est pas sécrétée et que par conséquent le glomérule ne fonctionne pas.

La section de la moelle pour Heidenhain ne trouble qu'en partie la diurèse, elle ne l'empêche pas du reste; Sauer admet également que le processus sécrétoire n'est pas aboli, par la section de la moelle; ou n'interviendrait ainsi que sur le *flot liquidien*.

Cushny objecte que l'absence d'urine dans la vessie n'exclut pas l'absence de toute activité glomérulaire, car il est fort possible que tout le liquide filtré par le glomérule soit résorbé en entier dans les tubules dans les conditions expérimentales où s'est placé Heidenhain.

3° LES CELLULES DES TUBES CONTOURNÉS ET DE LA BRANCHE DESCENDANTE DE HENLE ÉTANT TEINTÉES PAR LE COLORANT, ON EN DOIT DÉDUIRE QU'ELLES EXCRÈTENT CE COLORANT. — a) *La teinte des cellules est un phénomène* post mortem. — Heidenhain constatait parfois une teinte diffuse des cellules avec coloration plus marquée du noyau; or, il s'agirait là de phénomènes *post mortem* (Schlecht, 1907) (6).

(1) *Pfluger's arch. f. des ges. physiol.*, 1891.
(2) *Zentralblatt f. all. path. u. path. anat.*, 1894.
(3) *Arch. f. exp. path. u. pharm.*, 1895.
(4) *Pfluger's arch, f. d. ges. physiol.*, 1906.
(5) *Zur morphol. des Merensokichm.*, Iena, 1912.
(6) *Ziegler's Beitrage z. path. anat.*, 1907.

Le colorant existant dans les lumières des tubules diffuse, pour certains auteurs, après la mort dans les cellules; Heidenhain estimait s'être mis à l'abri de cette objection en lavant le rein avec de l'alcool; mais il ne fait pas ainsi disparaître tout le colorant de l'intérieur des lumières tubulaires.

Schafer (1), en 1908, n'a jamais pu obtenir la teinte de l'épithélium sans qu'il existe des granules dans la lumière; il ne peut donc confirmer le premier stade décrit par Heidenheim dans ses expériences. Jacoby et Sobieransky obtiennent en perfusant un rein enlevé de l'organisme chez le chien des résultats analogues à ceux d'Heidenhain; or il s'agirait là d'un organe *mort* (l'objection n'est peut-être pas ici irréfutable).

Les cellules des tubules contournés des mammifères sont colorées en bleu, tandis que celles des amphibiens, des reptiles et des poissons ne le sont pas; cette différence proviendrait, d'après Nussbaum, de ce que l'oxydation du leuco-dérivé se produirait plus facilement chez les mammifères, ou même que chez les mammifères, les cellules s'altèrent plus vite *post mortem*, ce qui explique leur coloration; la transformation du leuco-dérivé en produit coloré étant un phénomène d'altération cellulaire.

b) *L'aspect des cellules n'a rien de caractéristique.* — Heidenhain considérait comme caractéristique de la coloration *intra vitam* l'existence de granules colorées intra-cellulaires tranchant sur le reste incolore du protoplasma.

Cet aspect noté par Arnold avec le sulfo-indigotate, et par d'autres avec le carmin, et qui est dû à la coloration des granulations protoplasmiques par le colorant (et non à des dépôts de granulations du colorant lui-même) n'est pas caractéristique de l'action sécrétoire de la cellule; il n'y a pas de parallélisme entre cet aspect et l'état de la sécrétion du colorant. Cet aspect ne se retrouve pas encore, alors que le colorant existe déjà dans les tubes collecteurs; il est à son maximum entre 12 et 24 heures alors que l'élimination du colorant dans les urines est à son maximum au bout d'une heure (Aschoff) (2); enfin il persiste pendant des jours et des semaines alors que le carmin a disparu de l'urine.

L'aspect « en granulations » tient simplement à une absorption secondaire du carmin par les cellules tubulaires; il s'agit là non d'un phénomène sécrétoire, mais d'un aspect tenant à la structure même de la cellule rénale; si secondairement les cellules des tubes se laissent envahir par le colorant, cela proviendrait peut-être de ce fait que le carmin très rapidement provoque des lésions en traversant le rein (Suzuki). Nous reviendrons plus loin sur le mode de sécrétion des colorants dans les tubules.

Nous citerons en faveur du siège tubulaire de la sécrétion une expérience de Ribbert (1894) qui, injectant un mélange de carmin, d'indigotate et d'urate les trouva tous trois dans la lumière des tubes contournés; l'un d'eux prédominait dans un tube et l'autre dans l'autre. Quand on injectait le carmin avec de l'albumine de l'œuf ou de l'hémoglobine, le carmin apparaissait

(1) *Am. Journ. of physiol.*, 1908.
(2) *Centralblatt f. allgem. path.*, 1912.

dans les tubules et les protéines dans la capsule. Cushny considère cette expérience sans valeur démonstrative, elle indique simplement que le carmin est plus rapidement éliminé que les protéines.

c) *Si les cellules des tubes contournés sont colorés cela provient simplement d'une réabsorption du colorant excrété par le glomérule et réabsorbé par le tubule.* Le colorant se rencontrerait surtout dans le tiers extérieur de la cellule (Sobieransky, Ribbert). C'est une des objections principales des partisans de la théorie de Ludwig et Cushny. Nous en reparlerons au chapitre concernant les théories de la sécrétion urinaire. Turchini fait remarquer que cette théorie de la réabsorption va à l'encontre des constatations histologiques ; *le colorant se fixe d'abord dans les espaces intertubulaires, il colore ensuite la membrane propre puis la zone basale de la cellule et ce n'est qu'à la fin qu'il aborde la bordure en brosse.*

Ghiron (1913) (1) aurait réussi à observer sous le microscope un rein vivant de souris pendant l'injection même des colorants. Il constate que le colorant pénètre d'abord dans la lumière du tube, puis entre dans la cellule et finalement disparaît lentement de la lumière à la base de la cellule. Après section de la moelle cervicale, le colorant n'est pas perçu dans la lumière, mais s'il est injecté avec de l'urée, le tubule présente les mêmes variétés de nuance que celles décrites plus haut. Cette expérience pour Ghiron montrerait que les colorants sont sécrétés par les glomérules puis réabsorbés dans les tubules. Cushny, qui cite le travail de Ghiron, reconnaît qu'une pareille expérience se heurte à de telles difficultés de technique qu'elle exigerait un contrôle sévère pour avoir une réelle valeur.

4° Le colorant apparait sous forme de grosses masses a l'intérieur des tubes lorsqu'il y a un temps suffisant pour que l'excrétion soit complète. — Ces masses sont beaucoup plus compactes dans les segments des tubes collecteurs que dans les tubes contournés.

Heidenhain explique l'existence de ces masses par la sécrétion des sels par les tubes contournés ; ceux-ci rendent les indigotates moins solubles.

Cushny objecte que les sels sécrétés par l'urine ne précipitent pas les indigotates et que si les masses s'accroissent dans les tubes cela provient de la résorption progressive de l'eau filtrée par les glomérules et résorbée par les tubules.

Cushny conclut que les *expériences d'Heidenhain ne sont nullement démonstratives et n'apportent pas d'argument définitif en faveur de la sécrétion des colorants par les tubules.* On peut les expliquer par une sécrétion capsulaire à l'état dilué ou incolore ; les colorants se concentrent ensuite dans la lumière des tubes. Il admet cependant que le colorant pénètre ultérieurement dans les cellules des tubes contournés et de la branche descendante de Henle, mais il s'agit là d'un phénomène qui n'a pas de rapport avec l'excrétion des colorants par l'urine. C'est un phénomène secondaire ; ce colorant introduit dans la cellule va-t-il ensuite revenir dans l'urine ou pénétrer dans la circulation sanguine ou lymphatique ? Il laisse le point en suspens.

(1) *Pfluger's arch. f. des ges. physiol.*, 1913.

MODES DE SÉCRÉTION DES COLORANTS PAR LES CELLULES RÉNALES

Les substances colorantes semblent ne colorer la cellule rénale de façon diffuse même en cas de « colorants vitaux », que lorsque sa vitalité est amoindrie; Galeotti insiste sur ce fait que seuls prennent la couleur, les grains de sécrétion et toutes les formations qui ne prennent pas une part active aux fonctions de la cellule, le noyau et le protoplasma, ne se coloreraient pas.

Overton (1) établit un rapport entre la solubilité d'un corps dans les lipoïdes et son pouvoir de pénétration dans les cellules vivantes, c'est ainsi que, puisque toutes les couleurs basiques d'aniline (violet de gentiane, bleu de toluidine, bleu de méthylène, thionine, rouge neutre, safranine) sont solubles dans les lipoïdes, il en serait tout autrement des colorants sulfacides (fuchine acide, carmin d'indigo). Gurwitsch a repris cette théorie en ce qui concerne la sécrétion rénale et montré que les cellules des tubuli font exception à la règle d'Overton; elles se laissent pénétrer par un certain nombre de substances qui ne pénètrent pas dans les autres cellules vivantes (par exemple l'indigosulfate de soude).

Gurwitsch (2) décrivit dans les cellules l'existence de vacuoles destinées à collecter ou à condenser les colorants et à les porter à travers la cellule, de la lymphe vers la lumière; il distingue les vacuoles réservées au transport des colorants solubles dans les lipoïdes, les vacuoles réservées au transport des insolubles, et enfin les vacuoles destinées au transport de l'acide urique. Hober et Konigsberg estiment que la même vacuole peut renfermer deux espèces de colorants.

Höber et Kempner admettent que les colorants insolubles dans les lipoïdes sont excrétés principalement par le 2e segment des tubules de la grenouille tandis que ceux qui sont solubles dans les lipoïdes pénètrent toutes les cellules des tubules indifféremment.

Suzucki pense que certains segments seulement des tubes contournés sont doués du pouvoir d'excréter les colorants (comme du reste de tout pouvoir sécrétoire).

La théorie de Gurwitsch a été vivement combattue; Regaud et Policard, Höber et Konigsberg ont montré toutes les lacunes de cette hypothèse de « la solubilité élective ».

Mœllendorf (3) admet que les colorants acides vitaux se précipitent dans les cellules sous forme de granulations néoformées; ils ne colorent pas les vraies granulations cellulaires.

Les colorants basiques se déposent, au contraire, sur des granulations préexistant le plus souvent.

(1) *Jahrb. f. Wiss. Bot.*, 1900.
(2) *Arch. f d. ges. Phys.*, XCL, 1902.
(3) *Anat. Hefte*, 1915 ; *Arch. f. mikr. Anat.*, 1918.

Certains colorants basiques colorent les granulations cellulaires. Cela tiendrait pour Mœllendorff à un mécanisme complexe.

La masse cytoplasmique intergranulaire est plus ou moins riche en lipoïde; l'intensité de la coloration granulaire est déterminée par le rapport entre l'affinité lipoïdique et la force de précipitation de chaque couleur basique ; des couleurs peu solubles dans les lipoïdes mais ayant une grande force de pénétration seraient de bons colorants granulaires ; des couleurs très solubles dans les lipoïdes avec faible force de précipitation sont surtout des colorants diffus.

On peut conclure que les colorants ne se localisent pas identiquement à l'intérieur de la cellule rénale ; l'indigosulfate de soude se rencontre sous forme de cristaux en oursin ; le bleu de méthylène et le rouge neutre qui ont été les plus étudiés se condensent plus particulièrement sur certaines granulations de la cellule rénale. Doit-on admettre avec Mœllendorff l'existence de précipitation du colorant acide, Turchini ne saurait l'affirmer; par contre, il reconnaît comme certaine la coloration par les colorants basiques de granules préexistants.

Ces granules appartiennent-ils au chondriome ; la mitochondrie élimine-t-elle la couleur ou n'est-elle que passivement colorée au cours du passage des matières colorantes? Ces questions encore discutées n'ont pas encore reçu de solution définitive.

Turchini a étudié la répartition du bleu de méthylène dans la cellule au cours de la sécrétion. Pour fixer le bleu de méthylène dans le rein, il utilise les mélanges suivants :

a) Reins des batraciens :

Acide picrique : sol. aq. saturée.	60 gr.
Formol : sol. aq. comm.	20 —
Molybdate d'ammoniaque : sol. aq. saturée	20 —

b) Vertébrés à sang chaud :

Acide picrique : sol. aq. saturée	200 gr.
Acide osmique : sol. aqueuse 2 p. 100	25 —

Pour le rouge neutre il emploie le bichromate de potasse-acide osmique (mélange d'Altmann).

Pour le carmin d'indigo, le mélange : alcool absolu, carbonate de chaux (Schoppe).

Le bleu de méthylène existe dans les espaces intertubulaires, puis il colore la membrane propre, il s'insinue ensuite dans les espaces intercellulaires, puis colore les bâtonnets de Heidenhain et les granulations. Gargar a fait des constatations analogues avec le même colorant.

L'élimination à travers la brosse se fait non par effraction mais par dialyse ; Turchini décrit ainsi tout le stade : « Les chondriocontes puisent dans le milieu intérieur les substances à élaborer ; leur extrémité apicale s'égrène en mitochondries ; certaines mitochondries se transforment en

grains de sécrétion. Les produits élaborés à l'intérieur de ces grains arrivent sans doute à un état chimique qui les rend solubles dans le cytoplasme sous-cuticulaire : ils peuvent alors traverser, comme les colorants, la membrane celulaire par dialyse. »

Marcel Abel (1) a critiqué les résultats de Turchini ; il n'admet pas que les colorants vitaux colorent les mitochondries ; Turchini par sa méthode fixe d'abord les mitochondries et ce n'est que secondairement que le colorant colorerait la mitochondrie. Verne admet la sécrétion du bleu de méthylène par les tubes contournés chez les poissons lophobranches.

Certains auteurs pensent que les glomérules de Malpighi fabriquent un produit de réaction acide et constituent la voie d'excrétion du carmin. Les cellules tubulaires seraient à réaction alcaline et élimineraient l'indigo. Ce mode de réaction des différents segments du tube urinifère est contredit par de récents travaux.

LE COLORANT EST-IL SIMPLEMENT ÉLIMINÉ A LA FAÇON D'UN LIQUIDE FILTRÉ OU EST-IL SECRÉTÉ PAR LE REIN ?

Marshall (2) a montré que la quantité de *phénolphtaléine* éliminée dans l'urine peut être en excès par rapport à la quantité amenée au rein par le sang au même moment. Il en conclut que le colorant est sécrété réellement par les tubuli (qui l'auraient préalablement emmagasiné au moment du passage du filtrat glomérulaire). Starling et Verney admettent que le rein accumule dans les cellules tubulaires le colorant, ils pensent que ce dernier pénètre dans la cellule non par son pôle regardant la lumière mais par sa base, venant des capillaires intertubulaires. Ce mécanisme est, du reste, celui admis par Lamy, Mayer et Rathery pour la sécrétion tubulaire en général.

Parat et Painlevé, Nassonov pensent que l'appareil de Golgi joue un rôle dans le processus de sécrétion des colorants. Suzucki avait constaté que les granulations de colorant acide introduit *in vivo* se fixaient en des points différents de la cellule rénale suivant les animaux. Nassonoff pense que le fait s'explique grâce aux sièges différents de l'appareil de Golgi ; le colorant pénétrerait à l'intérieur de l'appareil dans un premier stade (sécrétion fixe) pour se répandre ensuite dans le protoplasma (sécrétion libre).

SÉCRÉTION DES PIGMENTS

Hémoglobine. — L'excrétion de l'hémoglobine a été étudiée par Posner, Adami, Ribbert. Adami injecte de l'hémoglobine dans les veines d'un chien, enlève l'un des reins puis injecte du nitrate de soude et, lorsque la diurèse s'établit supprime le 2e rein. Adami conclut que l'hémoglobine est sécrétée par la capsule et que le nitrate cause la diurèse par une action sur la capsule.

(1) *Soc. biol.*, 27 mars 1925, 870.
(2) *John Hopkins Hosp. Bull.*, vol. XXXIV, p. 1, 1923.

Khanolken injecte de l'hémoglobine dans les reins du chien et retrouve cette hémoglobine au niveau de la capsule glomérulaire ; il montre que tous les glomérules n'en renferment pas et aboutit à la conclusion que tous les glomérules du rein ne fonctionnent pas nécessairement en même temps.

Ribbert injecte du sang laqué dans la veine de l'oreille d'un lapin ; il enlève le rein 5 minutes après ; il ne note d'hémoglobine que dans la capsule ; s'il attend 10 minutes pour prendre le rein, l'hémoglobine se retrouve dans la capsule et dans les tubules.

Miller, par contre, retrouve l'hémoglobine à l'intérieur des cellules des tubes contournés et de l'anse de Henle. Suzucki pense que lorsque les cellules tubulaires renferment de l'hémoglobine, il s'agit de lésions dues à de fortes doses employées.

Adami admet que l'hémoglobine est excrétée dans l'urine à une concentration plus élevée qu'elle ne l'est dans le sang ; il conclut qu'elle est concentrée dans la capsule. Suzuki, Baehr, Ribbert, Cushny pensent, au contraire, que cette concentration résulte de la réabsorption liquidienne tubulaire.

Camus distingue au point de vue de l'excrétion, l'hémoglobine musculaire et l'hémoglobine des hématies.

SÉCRÉTION DES SELS

Ferrocyanure de K. — Grâce à une réaction colorée facile à obtenir, Biberfeld (1) et Basler (2) ont cherché à localiser l'excrétion de ce sel. Ils injectent du ferrocyanure (6 p. 100-30 cmc.) dans les veines et lorsque le sel apparaît dans l'urine, ils injectent du chlorure ferrique dans l'artère rénale gauche ; ils examinent le rein au microscope. Biberfeld trouve du bleu de Prusse dans les cellules contournées et dans la lumière des tubes, il n'en trouve pas trace dans l'espace capsulaire ; les glomérules sont à peu près tous incolores, quelques-uns cependant présentent des stries bleuâtres dans la paroi de la capsule de Bowmann. Cushny estime que l'examen des figures de Basler indique au contraire que le bleu n'existe que dans les espaces interstitiels. Pour Steglitz le fer serait excrété par les tubes contournés, pour Firket par le glomérule.

Acide urique. — Le mode d'excrétion de l'acide urique est certainement plus intéressant, car il s'agit là d'une substance normalement excrétée par l'organisme.

Chez l'escargot (*Helix pomatia*) les anciens auteurs décrivent des concrétions d'acide urique et d'urates et de guanine dans les cellules, ainsi que dans l'épithélium des tubes contournés des oiseaux. Bial (3) en 1890, montra

(1) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, 1904.
(2) *Id.*, 1906.
(3) *Id.*, 1890.

que les sécrétions trouvées dans le rein d'*Helix pomatia* sont en réalité formées de guanine; il ne trouve aucune trace de granules d'urates dans les cellules des reins d'oiseaux ou de lézards, bien qu'on en note dans les lumières tubulaires; si on administre de l'urate aux oiseaux en grande quantité on ne peut en retrouver dans les cellules. Même absence de granulations après ligature de l'uretère.

Heidenhain injecta des quantités massives d'urates dans l'aorte tout proche l'origine des artères rénales ; il observa une accumulation de ces sels dans les tubes, mais rien dans les cellules. Même résultat négatif de Gurwitsch chez les grenouilles (même après traitement à l'alcool).

Nussbaum (1), dans les embryons de poisson retrouve l'urate sous la forme solide dans les canaux de Wolf avant le développement des glomérules; après le développement de ceux-ci, l'urine devient fluide et les masses d'urates disparaissent.

Regaud et Policard (2) chez la lamproie et les serpents notent dans les diverticules des tubules un épithélium ressemblant à celui des tubes contournés des mammifères; ils ont montré, ainsi que Tribondeau (3), que les grains décelables dans les cellules peuvent peut-être jouer un rôle dans l'excrétion de l'acide urique, mais ne sont certainement pas composés d'acide urique ni d'urate pur. Ces grains peuvent servir de supports albuminoïdiques à l'acide urique.

Du reste il faut noter que, le rein de l'oiseau, qui excrète de grandes quantités d'acide urique, est plus pauvre en grains que celui des mammifères qui en éliminent peu.

Policard fait remarquer que ces grains se retrouvent chez les reptiles, les batraciens et les poissons. Or seule l'urine des reptiles serait très riche en acide urique. On pourrait dès lors conclure :

Ou bien que les grains de ségrégation n'ont aucun rapport avec l'excrétion urique;

Ou bien que ces grains ont des significations chimiques différentes chez les divers animaux;

Ou bien que ce « si ces grains ont un rapport avec l'excrétion de l'acide urique, il est nécessaire d'admettre qu'à leur niveau, il ne se fait chez les reptiles qu'une partie de l'élaboration des corps puriques; chez les batraciens et les poissons, cette élaboration va plus loin, jusqu'à la transformation complète de l'acide urique en urée peut-être ».

Spiegelberg en 1898, Ebstein (4) et Nicolaier, Minkowski (5), Sauer (6) et Eckert, étudièrent l'aspect physiologique du rein après l'emploi de doses massives d'acide urique. Minkowski fait ingérer à des chiens de l'adénine, les autres expérimentateurs injectent de l'acide urique dissous dans la

(1) *Arch. f. mik. Anat.*, 1886 ; *Anal. Anzeiger*, 1866.
(2) *C. R. Soc. Biol.*, 1902-1903 ; *Tube urinaire des mammifères*, Policard; 1908.
(3) *Soc. Biol.*, 1903.
(4) *Virchow Arch. f. path, Anat. u. Phys.*, 1896.
(5) *Arch. f, exp. Path. u. Pharm.*, 1898.
(6) *Arch. f. Mikr. anat.*, 1899.

pipérazine (voie sous-cutanée ou intra-veineuse). La capsule et les glomérules ne renferment pas d'acide urique; par contre, on constate des urates dans les tubes. Eckert (1) constate des granules d'urates dans les tubes du lapin 5 minutes après l'injection intra-veineuse d'urates.

Sauer observe de petites granules dans les cellules des tubes contournés, la bordure en brosse est parfois présente, parfois dilacérée; parfois la lumière est remplie de cellules détachées et de masses d'urates; Sauer pense que cela peut être dû à un blocage des tubes, par accumulation d'urates dans la lumière des segments inférieurs des tubes rénaux. On trouve à la surface de l'épithélium des tubes contournés un mélange de fines et de grosses granulations étroitement agglomérées; dans l'anse de Henle des granulations plus grosses apparaissent parmi d'autres plus fines et dans les tubes collecteurs il existe de très grosses masses sphériques d'urates.

Anten (2), injecte le chlorure d'argent ammoniacal dans l'artère d'animaux vivants et il retrouve des granulations d'urate d'argent dans les tubes contournés et la branche large de Henle. Il n'en observe ni dans les glomérules ni dans les tubes collecteurs ni dans la partie grêle de l'anse de Henle.

Tribondeau (3), chez les serpents, ne retrouve pas de grains d'urate d'ammoniaque dans les tubes contournés, il n'en constate que dans les canaux collecteurs, les canaux intermédiaires et les canaux d'union, mais Gourmont et André font remarquer que Tribondeau n'indique pas comment il a caractérisé la nature urique des grains; il aurait constaté des grains nombreux dans les tubes contournés de la tortue, mais ces grains ne seraient pas composés d'acide urique. Todaro fait des recherches chez les salpes dont l'urine est surtout composée d'acide urique, il signale dans les tubes sécréteurs des « globules à mucus renfermant des granulations brun rouge » dont il n'a pas caractérisé la nature chimique.

Gourmont et André (4) traitent les coupes du rein avec le nitrate d'argent, l'acide urique est transformé en urate d'argent; on révèle ensuite l'image sur les coupes à la façon d'une épreuve photographique. Ces auteurs trouvent de petites granules (fig. 24) dans l'intérieur des cellules des tubes des mammifères; l'acide urique est fixé aux granules très fins du protoplasma; chez les vertébrés non mammifères ces granules sont contenus dans des vacuoles. Les auteurs retrouvent ces productions dans les cellules du tube contourné et de l'anse de Henle; ils ne les notent ni dans les glomérules, ni dans les tubes collecteurs; chez la tortue ils en constatent dans le segment grêle.

Ces vacuoles semblent renfermer l'acide urique à une forte concentration; elles se forment à la partie basale de la cellule, puis montent jusqu'à la région supra-nucléaire; elles déversent ensuite leur contenu derrière la brosse; le corps purique traverse celle-ci par dialyse.

Le noyau ne prend pas part au processus. Les auteurs ont étudié cette

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913.
(2) *Arch. int. Pharmacodip.*, 1901.
(3) *Soc. biol.*, fév. 1902.
(4) *J. Path. gen.*, 1905.

élimination chez la grenouille en utilisant la pilocarpine, la caféine, l'atropine et les injections salines fortement hypertoniques.

Courmont et André caractérisent la nature de ces formations non seulement par la précipitation au nitrate d'argent qui peut également précipiter les phosphates et le NaCl mais par les solutions de chlorure d'argent ammoniacal qui ne précipitent pas ces deux derniers corps et par le réactif de Salkowski-Ludwig.

Achard et Paisseau (1) recherchent sur des reins altérés les grains d'acide

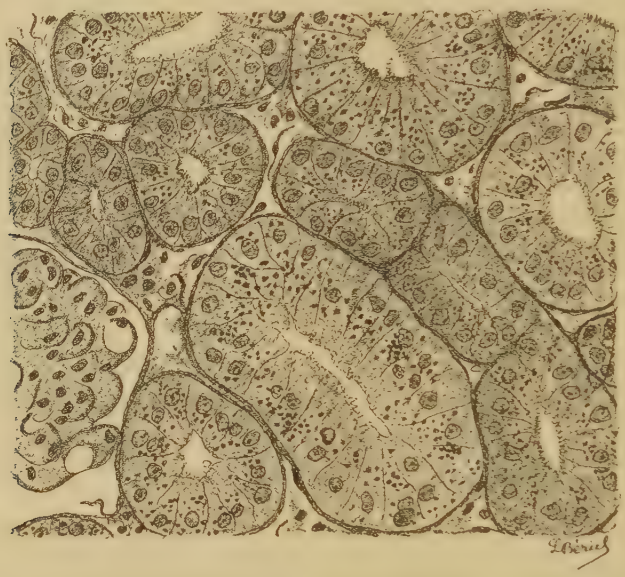


Fig. 24. — Tubes rénaux renfermant des granules d'acide urique (Courmont et André).

urique et constatent que leur présence est en rapport avec l'activité sécrétoire des cellules ; ils font défaut dans les cellules altérées.

Chez les oiseaux on a noté des alternances fonctionnelles au point de vue de la sécrétion de l'acide urique : certains tubes en sécrètent, d'autres restant au repos.

Critique des expériences précédentes. — Cushny ne considère aucune de ces expériences comme démonstrative de la sécrétion de l'acide urique par les tubes rénaux ; l'augmentation progressive de volume des masses d'urates à mesure que l'urine traverse la longueur des tubes urinifères s'expliquerait pour lui par les phénomènes de réabsorption le long de ces tubules ; Suzuki admet la réabsorption sous forme de simple concentration des urates sécrétés par les tubules par réabsorption d'eau. Cushny va plus loin et estime que l'acide urique filtré par la capsule peut être non seulement concentré le long du passage des tubules mais réabsorbé lui-même ainsi que toutes les

(1) *Cong. franç, méd.*, oct. 1907.

substances à seuil. La présence d'acide urique et d'urates à l'intérieur des cellules des tubes rénaux n'indiquerait pas pour Cushny que l'acide urique est sécrété par les cellules épithéliales. Il admet d'autre part que l'acide urique aux doses expérimentales employées peut léser le rein; on connaît, dit-il, la fréquence de dépôts d'urates dans les tissus altérés. Eckert lui répond (1) que la ligature des uretères, les lésions expérimentales (anémie, Hg, P) ne provoquent aucun dépôt uratique.

L'aspect cristallin décrit par les différents auteurs indique bien pour Cushny qu'il s'agit de cristallisation *post mortem*, car certainement pendant la vie, l'acide urique est excrété à l'état liquide. Enfin les résultats d'Auten, de Courmont et d'André sont loin d'avoir, d'après Cushny, la valeur démonstrative qu'on pourrait leur donner au premier abord. Il n'est nullement démontré que les seules substances intra-cellulaires qui réagissent au chlorure d'argent soient les purines; tout acide diaminé précipite l'argent de la même façon que l'acide urique. C'est également, à ce dernier point de vue, l'opinion de Regaud et Policard.

Différents sels. — Leschke injecte du NaCl, des phosphates, de l'urée, de l'acide urique, puis extirpe le rein. Il cherche à localiser sur les coupes ces différents corps, caractérisant le NaCl par le nitrate d'argent et l'hydroquinone, l'urée par l'oxynitrate de mercure et H^2S, les phosphates par le nitrate d'urane et le ferrocyanure chlorhydrique, l'acide urique et les purines par une solution ammoniacale de nitrate d'argent, puis l'hydroquinone.

Il constate que dans le glomérule on ne décèle aucune de ces substances qu'on ne retrouve que dans les tubes contournés et les tubes droits. Il en serait de même de l'iode et du ferrocyanure.

Calcium. — Roehl (2), à la suite d'injection intra-veineuse de sels de chaux, retrouve ceux-ci sous forme de granules dans les deux tiers externes des cellules des tubes contournés.

Après altération expérimentale du rein (ligature temporaire de l'artère rénale, intoxication mercurielle) les dépôts de Ca sont retrouvés dans l'épithélium et la lumière des tubes.

Klotz (3) admet l'existence de lésions cellulaires avec dégénérescence graisseuse et formation de savons, d'où formation de sels de Ca insolubles. Cette dégénérescence calcaire indiquerait que la cellule malade est capable d'absorber de la lymphe, mais impuissante à excréter le Ca qu'elle accumule dans son intérieur.

Phosphates. — Sehrwald en utilisant des sels d'uranium et le ferrocyanure de potassium décrit dans les glomérules une coloration gris blanchâtre qui serait pour lui la preuve de l'excrétion glomérulaire de ces substances.

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1913.
(2) *Ziegler's Beiträge z. path. Anat.*, supplément 7, 1905.
(3) *Proc. Am. Phys. Soc. Am. Journ. of Physiol.*, 1905.

Fer. — Glaevecke (1), Kobert (2), Stender (3), notent après injection intra-veineuse de fer, et en traitant ensuite convenablement les coupes, de petites granules ferriques dans les cellules épithéliales des tubes contournés.

Kobert et Stender en ont observé dans les mêmes conditions à l'intérieur des capsules.

L'*uranium* a été étudié par Schneider chez la lamproie au point de vue de son excrétion.

Urée. Sucres. Chlorures. — On ne peut pour ces substances les déceler au niveau des divers segments du rein par un procédé histologique quelconque, mais on peut tourner la difficulté par divers moyens :

1° On *compare la quantité de substances dans le cortex et la moelle et leur degré différent de concentration*

NaCl. — Lamy et Mayer en 1905 (4), établissent que la concentration du NaCl dans le rein reste constante, même lorsque le NaCl est injecté dans le sang avant l'ablation du rein.

Filehne, Biberfeld trouvent dans la moelle plus de chlorures que dans le cortex. Hirokawa note une concentration plus de 4 fois plus forte. Grunwald 2 à 3 fois plus.

Sucres. — Lamy et Mayer trouvent toujours moins de sucre dans le rein que dans le sang à poids égal. Levene fit les mêmes constatations.

Nishi (5) dans le cortex du lapin traité par saignée trouve 0,011 à 0,066 p. 100 de sucre, tandis que la moelle n'en renferme pas ou seulement des traces.

Toutes ces expériences ne peuvent fournir, sur la question qui nous occupe que des données incertaines et d'une explication bien confuse.

2° On *compare le pourcentage d'urée dans le rein avant et après la section de la moelle.*

Celle-ci arrête l'excrétion de l'urine (anurie . Mais il semble qu'elle ne fait qu'empêcher l'élimination du flot liquidien, sans agir sur les autres processus sécrétoires (Heidenhain, Sauer).

Cushny compare la concentration uréique dans les reins de lapins normaux et dans les reins de sujets traités par la section de la moelle et sacrifiés 1 ou 2 heures après; les reins des animaux opérés contenaient *moins d'urée* que ceux des animaux normaux.

Il enlève un rein à un animal (chat), sectionne la moelle et 1 ou 2 heures après enlève l'autre rein; le 1er rein renfermait plus d'urée que le second. Il conclut que l'excrétion de l'urée cesse en même temps que la sécrétion de l'eau par le rein et que les cellules des tubules ne peuvent accumuler l'urée dans leur intérieur en l'absence du flot liquidien. La cessation de la filtration capsu-

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1883.
(3) *Inaug. Diss. Dorpat*, 1891.
(4) *J. Phys. et Path. gén.*, 1905, p. 684.
(5) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1910.

laire, arrête donc en même temps la sécrétion de l'urée. Cette assertion soulève bien des critiques.

3° Policard *a essayé à l'aide du xanthydrol de préciser le lieu de passage de l'urée à travers le rein.* Il injecte dans l'artère rénale un mélange d'acide acétique glacial et de solution éthérée de xanthydrol, puis il fait une contre-injection du même mélange dans la veine rénale. Il constate que les tubes contournés, les anses de Henle, les segments intermédiaires ne renferment pas de cristaux, seuls les tubes de Bellini contiennent des cristaux nets. Il conclut que l'urée traverserait l'épithélium rénal, non sous la forme libre mais en combinaison avec le protoplasma, ce n'est que dans la dernière partie du tube urinaire que l'urée apparaîtrait libre.

Chabanier et P. Chevallier contestent ces résultats; en utilisant une technique permettant une précipitation très rapide de l'urée, ils obtiennent des cristaux très nets dans les cellules des tubes contournés et dans l'intervalle des tubes, très rarement dans leur lumière. Par contre dans la médullaire, on ne trouve d'urée que dans la lumière des tubes. Quant aux glomérules, les capillaires glomérulaires peuvent en renfermer; on n'en constate que rarement dans les capsules.

EXPÉRIENCES SUR LE REIN DE GRENOUILLE

Ces expériences méritent d'être longuement discutées, car elles ont fourni aux partisans de la théorie d'Heidenhain et de la fonction sécrétrice des tubules un de leurs arguments fondamentaux.

Le rein de grenouille présente une vascularisation spéciale.

DISPOSITION ANATOMIQUE DU REIN DE GRENOUILLE

a) Le *glomérule* est alimenté comme chez tous les mammifères par des branches de l'artère rénale; mais l'artère efférente du glomérule vient se résoudre dans un système capillaire qui se perd sur les tubules.

b) En plus de cette artère rénale, le rein de grenouille est vascularisé par la *veine porte rénale* qui n'a pas son analogue chez les mammifères. Cette veine qui recueille le sang des extrémités inférieures du tronc et des organes génitaux, le porte au rein, en se distribuant aux tubes urinaires (uniquement le segment à bordure strié).

Il résulte de cette disposition (fig. 25) :

1° Que le glomérule est vascularisé par la seule artère rénale;

2° Que les tubes urinifères reçoivent le sang de deux sources, l'artère rénale efférente glomérulaire et la veine porte rénale; ces deux sources se résolvent sur les tubes urinifères en un lacet capillaire qui leur est commun : en réalité le segment à bordure en brosse ne reçoit le sang que de la veine porte rénale (1). Le segment grêle et le segment contourné non muni de brosse qui

(1) Cette opinion n'est pas partagée du reste par tous les auteurs (Cushny).

lui fait suite sont irrigués comme le glomérule par l'artère rénale.

Bouin fait remarquer que les anastomoses signalées par Adami et Beddard entre les artères glomérulaires et les branches de la veine porte rénale n'empêchent pas que ces deux vascularisations soient relativement indépendantes.

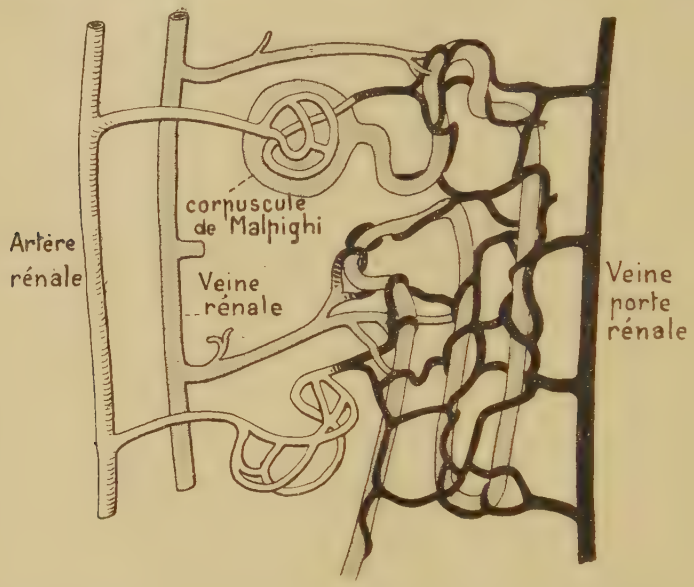


Fig. 25. — Diagramme de la circulation du sang du rein de grenouille, montrant l'anastomose capillaire entre les vaisseaux du glomérule et le système porte rénal. On a dessiné une capsule et un tubule (d'après Cushny).

EXPÉRIENCE DE NUSSBAUM

Nussbaum (1) ligature l'artère rénale; il supprime de ce fait le glomérule, mais il conserve en partie intacte la vascularisation des tubules (par veine porte rénale).

Cette expérience pour être concluante exige les précautions suivantes qui trop souvent n'ont pas été suivies :

a) Il faut détruire autour du rein, tous les petits vaisseaux qui peuvent permettre une circulation complémentaire.

b) Il faut s'assurer que le glomérule est bien exclu en injectant quelque colorant dans l'aorte à la fin de l'expérience; ce colorant ne doit pas être retrouvé dans le glomérule à l'examen microscopique. Faute d'avoir fait cette expérience de contrôle, les expériences d'Adami, de Dreser et d'Halsey (2) perdent beaucoup de leur valeur.

Effets de la ligature de l'artère rénale. — Si l'expérience est correctement faite et les glomérules ainsi exclus :

(1) *Arch. f. Mikr. Anat.*, 1886; *Anatomischer Anzeiger*, 1886; *Pfluger's Arch. d. ges. Phys.*, 1878.

(2) *Zeitsch. f. Biol.*, 1885.

a) La sécrétion de l'urine cesse.

b) L'épithélium des tubes dégénère rapidement et disparaît en 2 ou 3 jours (Schmidt, Beddard (1). Cette disparition de l'épithélium proviendrait d'un manque d'apport d'O, car elle ne se produit pas quand l'animal est maintenu dans une atmosphère d'O (Bainbridge et Beddard) (2).

c) Si on injecte de l'urée dans les veines (Nussbaum) ou dans le sac lymphatique (Bainbridge et Beddard) (3), la sécrétion se produit mais elle ne dépasse pas le quart du volume de la sécrétion obtenue chez une grenouille normale à la suite d'injection intra-veineuse d'urée. Cette urine renferme des chlorures, des sulfates, de l'urée, et elle est acide.

d) Si on injecte de la même façon de la dextrose aucune sécrétion ne se produit (Nussbaum, Halsey) mais quand on injecte concurremment dextrose et urée, la dextrose apparaît dans l'urine (Bainbridge et Beddard).

e) Le sulfo-indigotate de soude injecté dans les veines est noté dans la lumière des tubes contournés bien qu'il ne se produise aucune sécrétion d'urine.

f) Le carmin, l'albumine de l'œuf, les peptones injectés dans les veines ne sont pas excrétés (Nussbaum). Schmidt prétend que si le carmin et l'urée sont injectés en même temps, on retrouve le carmin et l'urée dans l'urine et dans les tubes ; mais Cushny met en doute la valeur des expériences de Schmidt.

Interprétation et critique des résultats. — On a déduit des expériences de Nussbaum, les conclusions suivantes :

1° A l'état normal, la sécrétion de l'urine exige que le glomérule et la capsule soient intacts ;

2° L'urée est normalement sécrétée par les tubes.

Heidenhain trouve dans ces expériences, une confirmation des siennes propres ; normalement le liquide est excrété par la capsule, et l'urée par les tubes ; en cas d'excès d'urée ou de sel, les tubes peuvent excréter également l'eau ; Nussbaum constate enfin qu'après ligature de l'artère rénale, lorsqu'on enlève la ligature, l'urine renferme de l'albumine ; celle-ci serait sécrétée par la capsule seule altérée (4).

Différentes objections peuvent être faites relativement à ces conclusions :

1° L'absence de sécrétion, en cas d'exclusion des glomérules, indique bien que ces derniers sont nécessaires à la sécrétion de l'urine, mais ne prouve rien en ce qui concerne la nature de leurs fonctions.

Si on admet par exemple le rôle exclusivement propulseur du glomérule, on peut aussi bien comprendre l'absence d'excrétion ;

(1) *Pfluger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1891.

(2) *Proc. Roy. Soc.*, 1907.

(3) Bainbridge et Beddard n'ayant pu obtenir aucune sécrétion à la suite de l'injection d'urée à moins que l'animal n'ait été maintenu dans une atmosphère d'O contestent les résultats de Nussbaum. Cushny fait remarquer que les critiques semblent injustifiées, la différence des résultats s'expliquent par ce fait que, B. et B. injectent l'urée dans le sac lymphatique, et Nussbaum dans les veines, l'urée dans le 1er cas arrivait au rein plus lentement et plus diluée.

(4) Cette assertion n'est du reste pas exacte.

2° Le liquide trouvé dans la vessie, à la suite d'injection d'urée, provient peut-être d'une simple exsudation anormale à travers un épithélium dégénéré; la dextrose ne peut provoquer à elle seule de sécrétion et ne passe dans l'urine que si elle est associée à l'urée; or cette apparition provient peut-être d'une altération de l'épithélium par cette même urée;

3° Nous verrons plus loin qu'il existe une certaine contradiction entre les résultats obtenus par la perfusion du rein de grenouille et par la ligature de l'artère rénale;

4° La circulation artérielle glomérulaire est bien exclue dans l'expérience de Nussbaum, mais celle de la lymphe ne l'est pas. Or Abel et Macht ont insisté sur l'importance de cette circulation en général; il faudrait donc extirper les cœurs lymphatiques;

5° Est-on autorisé à assimiler la sécrétion de l'urine de la grenouille et des mammifères alors que la disposition anatomique des deux organes est aussi différente.

EXPÉRIENCE DE GURWITSCH

En 1902, Gurwitsch (1) utilisant également la disposition anatomique du rein de grenouille, fit l'expérience complémentaire de celle de Nussbaum. Il lia la veine porte rénale et ses branches d'un côté, et étudia les modifications de l'urine dans les deux reins à la suite d'administration d'urée.

Le rein opéré excrétait beaucoup moins que le rein sain et les colorants injectés (carmin d'indigo) n'apparaissaient qu'à l'état de traces dans le rein opéré alors qu'ils étaient retrouvés très abondants du côté sain dans les tubules. Gurwitsch explique la diminution du volume de l'urine du côté opéré par l'absence de sécrétion des tubes et il en déduit que les colorants sont excrétés par l'épithélium et non par les glomérules.

Cushny fait remarquer que ces conclusions vont à l'encontre à la fois, des théories d'Heidenhain et de celles qu'il propose, car les tubes ayant une double vascularisation, la ligature de la veine rénale n'aboutit pas à la suppression de toute vascularisation des tubes. Cette objection ne semble pas absolument justifiée, car le tube à bordure en brosse ne reçoit sa vascularisation que de la veine porte rénale, ce sont les tubes de la partie grêle et du segment à bâtonnets sans brosse qui sont irrigués comme le glomérule par l'artère rénale.

PERFUSION DU REIN DE GRENOUILLE

Miss Cullis (2), puis Bainbridge, Menzies et Collins (3) et enfin Rowntree et Geraghty (4) utilisèrent la disposition spéciale du rein de grenouille pour pratiquer des perfusions.

(1) *Pfluger's Arch. d. ges. Phys.*, 1902.
(2) *Journ. of Phys.*, 1906; *Proces. Phys. Soc.*, 1908; *Journ. of Physiol.*, 1908.
(3) *Proc. Roy. Soc.*, 1913.
(4) *Arch. of intern. medicin.*, 1912.

Technique expérimentale. — *a*) Une canule est placée dans l'aorte destinée à irriguer les glomérules. Une autre canule est insérée dans la veine abdominale antérieure et dirigée à l'opposé du cœur, elle porte le liquide expérimental vers les veines iliaques, puis vers la veine porte rénale.

Une canule est placée dans l'uretère, et une autre enfin dans le veine cave inférieure.

b) La pression normale est de 20 à 24 cm. d'eau dans l'aorte, et de 10 à 12 cm. d'eau dans la veine porte rénale. Si on perfuse à ces pressions avec le liquide de Ringer le liquide perfusé dans l'aorte pénètre tout le système vasculaire rénal, il n'en est plus de même si on perfuse dans la veine porte rénale à 10 ou 12 cm. d'eau; le liquide atteint les tubules mais ne touche pas fatalement le glomérule.

A une pression de 28 à 30 cm. dans la veine porte rénale, le liquide par contre ira jusqu'au glomérule et l'artère rénale

Résultats expérimentaux. — 1° Lorsque la solution de Ringer est perfusée par l'artère rénale, l'urine est sécrétée en abondance et sa concentration est plus basse que celle de la solution de Ringer.

2° Lorsque la perfusion par la solution de Ringer est faite à la fois par la veine porte rénale et l'artère rénale, on ne constate aucune augmentation de volume de l'urine sécrétée, mais celle-ci n'est pas modifiée dans sa composition;

3° Lorsque la solution de Ringer est perfusée par la seule veine porte rénale à la pression veineuse ordinaire, il n'y a pas de sécrétion urinaire.

4° Lorsque la perfusion avec la solution de Ringer est faite avec du liquide désoxygéné, la sécrétion est beaucoup moins intense;

5° Lorsqu'on ajoute à la solution de Ringer perfusée par la veine porte rénale de l'urée (0,2 à 0,4 p. 100) tandis que la solution de Ringer perfusée par l'artère rénale est pure, le volume d'urine excrétée n'est pas plus abondant que lorsqu'on utilise par les deux voies une solution de Ringer pure.

Par contre lorsque le liquide de Ringer perfusé par l'artère rénale est chargé d'urée, on constate une diurèse marquée (Cullis). Cullis constate que lorsqu'on perfuse dans la seule veine porte rénale du liquide de Ringer additionné d'urée, il existe une très légère réaction, mais il est probable que dans ce cas, un peu d'urée a atteint le glomérule.

Ces faits sont en contradiction du reste avec les résultats expérimentaux de Bainbridge et Beddard injectant de l'urée dans le sac lymphatique de la grenouille après exclusion glomérulaire et provoquant de la diurèse.

6° Lorsqu'on perfuse la veine porte rénale avec des solutions d'urée *beaucoup plus fortes :* 2 à 4 p. 100, on observe une abondante sécrétion d'urine (Cullis, Rowntree et Geraghty). Mais dans ce cas Barcroft note une altération des cellules tubulaires.

La lactose 0,5 p. 100 perfusée à travers la veine porte rénale à une haute pression produit les mêmes effets que l'urée (Rowntree, Fitz et Geraghty (1).

(1) *Arch. of Int. Med.*, 1913.

7° Lorsque dans le liquide perfusé dans l'artère rénale, on ajoute du chlorure de sodium, du sulfate et du nitrate de sodium, le volume de l'urine augmente, et l'exclusion de la circulation porte rénale ne change rien au volume de l'urine.

Perfusés par la veine porte rénale, ces sels ne produisent aucune sécrétion urinaire ; cependant Cullis perfusant du sulfate de soude avec de l'urée et de la caféine par la veine porte rénale, retrouve du sulfate dans l'urine.

8° La dextrose perfusée par la veine porte rénale à une haute pression détermine un léger flot d'urine (mais dans ce cas l'action glomérulaire a pu se faire sentir du fait de l'élévation de la pression).

La même objection peut être faite à Rowntree et Geraghty, qui, à la suite de perfusion sous forte pression dans la veine porte rénale avec du liquide de Ringer contenant de la phénolsulfonephtaléine ont constaté que l'urine renferme du colorant, mais dans le rein seulement où on ajoute de l'urée.

9° En perfusant sous basse pression du sublimé par la veine en maintenant dans l'artère rénale une pression élevée afin d'empêcher les lésions glomérulaires, on constate une destruction des tubes rénaux sans lésions apparentes des glomérules (Bainbridge 1915). Or la perfusion avec du liquide de Ringer par l'artère rénale produit des effets différents de ceux obtenus sans cette agression expérimentale ; dans ce dernier cas alors que, normalement l'urine excrétée est à une concentration inférieure à celle du liquide de Ringer, dans les conditions actuelles le liquide passe sans changement ; ils en concluent que normalement les tubules réabsorbent du chlorure de Na et que lésés cette réabsorption cesse.

Une expérience analogue, faite avec la caféine agissant sur les tubules, donne les mêmes résultats.

Dans le même but de prouver le rôle réabsorbant des tubules pour le NaCl, Bainbrige perfuse l'artère rénale avec du liquide de Ringer désoxygéné et la veine porte rénale avec du liquide oxygéné, dans ce cas le flot urinaire est diminué (atteinte glomérulaire) mais reste hypotonique (fonction tubulaire restant intacte).

Interprétation des expériences. — 1° Les tubes rénaux n'ont aucun pouvoir sécréteur, soit qu'il s'agit de la solution de Ringer seule, soit lorsqu'on lui adjoint des sels diurétiques.

On ne constate d'effet diurétique que dans les cas suivants :

a) Lorsqu'on élève la pression; mais dans ce cas la circulation glomérulaire n'est plus exclue pour Cushny, et on peut parfaitement admettre qu'il s'agit de phénomènes d'ordre glomérulaire;

b) Lorsqu'on augmente considérablement le taux des substances (sels, urée, etc.); mais dans ce cas on peut avoir altéré l'épithélium tubulaire et les substances passent par effraction.

2° La capsule est le véritable lieu de sécrétion.

3° Le tube rénal pourrait réabsorber du NaCl (Voir expérience de Bainbridge avec le sublimé, les liquides oxygénés et désoxygénés, la caféine, etc.).

Critique des résultats. — *a*) On n'est nullement autorisé à conclure du manque d'action de la solution de Ringer, à un manque d'action des cellules rénales. La perfusion avec le liquide de Ringer donne de très mauvais résultats, chez les mammifères il est vrai (Carnot et F. Rathery), peut-être n'en est-il pas de même chez la grenouille; cependant on ne saurait en rien comparer cette sécrétion de perfusion à la sécrétion urinaire normale.

b) Il est délicat de perfuser un si petit organe que le rein de la grenouille et on évite rarement les phénomènes de diffusion.

c) Le pouvoir de réabsorption des tubules, fondé sur l'expérience de Bainbridge lésant soi-disant les seuls tubes rénaux, est loin d'être démonstrative ; il est possible que le Hg ait lésé également la capsule (Cushny), l'absence apparente des lésions des glomérules ne suffit pas à les considérer comme intacts. Mêmes remarques pour l'expérience avec la caféine qui peut affecter peut-être également les glomérules.

Quant à l'objection de Cushny basée sur l'appréciation de Sollmann que le rein perd presque instantanément après son ablation la faculté de sécréter l'urine tout en conservant les propriétés d'un simple filtre, elle ne saurait être acceptée que dans des conditions de perfusion faite incorrectement.

Nous citerons enfin les expériences de Wearn (1) qui aurait réussi à piquer la capsule de Browmann dans le glomérule vivant au moyen d'une aiguille capillaire de quartz et de se procurer une quantité suffisante de liquide pour examen : ce liquide ne renfermait pas de protéine mais « du sucre et des chlorures à un moment où l'urine de la vessie ne contenait aucune de ces deux substances » (d'après Starling).

LÉSIONS EXPÉRIMENTALES DES TUBES RÉNAUX

Ces expériences ont pour but d'étudier les modifications de la sécrétion urinaire à la suite des lésions des seuls tubes urinifères.

Elles n'ont en réalité aucune valeur absolue, car tous les procédés expérimentaux destinés à exclure l'action des tubes urinifères sont des moyens aveugles et qui ne donnent que des résultats très criticables.

a) ***Ablation des tubes rénaux.*** — Ribbert enlève la partie médullaire des reins en conservant le cortex : il constate que l'urine est augmentée de volume et beaucoup moins concentrée que normalement.

Hausmann arriva aux mêmes résultats que Ribbert. Ces auteurs concluaient que les tubules avaient pour fonction de résorber le liquide et de le concentrer.

Bradford montra qu'en supprimant les deux tiers du rein (région corticale et médullaire ensemble) on obtenait les mêmes résultats; la simple décapsulation (Ruschaupt, Biberfield, Lindemann) produirait les mêmes résul-

(1) *Am. Journ. Physiol.*, vol. 59, p. 490.
(2) *Virchow's arch. .f. path. anat.*, 1883.

tats. Pilcher (1) supprime les trois quarts de la substance rénale, il n'amène aucune modification ni dans la quantité ni dans la composition de l'urine.

Les conclusions de Ribbert étaient donc sans valeur.

b) ***Lésions électives chimiques des tubes rénaux.*** — Barcroft et Straub (2), en utilisant des sels mercuriels ou de la caféine, admettent que seuls les tubes rénaux étaient altérés ; ils ne constataient, en effet, de lésions qu'à leur niveau ; mais l'absence apparente de lésion surtout en ce qui concerne le glomérule n'implique pas que ceux-ci soient normaux. Castaigne avait également pensé léser électivement le glomérule par le plomb et les tubes contournés par le mercure ; et il en déduisait des conséquences relatives à l'action du glomérule pour la sécrétion du bleu de méthylène. En réalité les lésions sont loin d'être aussi électives, le mercure peut léser le glomérule et le plomb les tubes contournés.

Botazzi et Onorato (3), de Bonis injectent par l'uretère supérieure du fluorure de sodium, ils constatent que l'urine du rein lésé est diminuée de quantité et de concentration plus basse.

Nous verrons que cette méthode, contrairement à ce pensent leurs auteurs, ne permet pas d'atteindre utilement les tubes rénaux.

Walter Gross admet que le sublimé, le nitrate d'urane, le bichromate de potasse ne déterminent des lésions qu'au niveau de la branche large de Henle. Celle-ci aurait pour fonction de résorber l'eau et certains sels. On constate chez les animaux dont le rein est ainsi lésé que les phosphates, les chlorures sont dans l'urine au même degré de concentration que dans le sang ; l'urée qui est sécrétée par le tube contourné serait éliminée comme normalement.

L'idée fondamentale qui sert de base à W. Gross est inexacte, car les substances précédentes ne lèsent pas électivement la branche large de Henle.

Lindemann et d'autres auteurs ont repris cette question des lésions électives du glomérule ou des tubes par certains toxiques. Il ne semble pas qu'on puisse accepter leurs conclusions.

c) ***Suppression de l'action tubulaire par privation d'O et asphyxie.*** — Barcroft et Straub (4) saignent à blanc un chat et remplacent le sang par du liquide de Ringer ; si on réinjecte ensuite du sang hirudiné, la diurèse est entravée et l'urine sécrétée ne contient plus que 0,4/100 de NaCl au lieu de 0,88/100. Winfield sur des chats et des lapins éviscérés et saignés injecte de la solution de Ringer et constate que l'urine se rapproche graduellement de l'isotonie.

Les auteurs précédents estiment avoir ainsi supprimé la fonction tubulaire ; il suffit d'examiner les reins ainsi traités pour constater de telles alté-

(1) *Journ. biol. chem.*, 1913.
(2) *Journ. of phys.*, 1910-1911.
(3) *Arch. di Fisologia*, 1904 ; *arch., f. physiol.*, 1906.
(4) *Journ. of physiol.*, 1910-1911.

rations anatomiques qu'on ne peut plus parler de simple privation d'O mais de lésions rénales diffuses.

Marshall et Crane provoquent l'asphyxie temporaire du rein par striction de l'artère rénale pendant 20 à 25 minutes. On obtiendrait à la suite de cette striction une augmentation de l'eau, des chlornres et des bicarbonates; il y aurait une chute nette dans la quantité absolue de l'urée, des phosphates, sulfates, créatinine, ammoniaque; on peut dire que l'asphyxie ainsi produite donne lieu à l'élimination d'une urine dont la composition se rapproche du plasma et n'en diffère que par l'absence de protéines. Nous avons refait ces expériences, nous avons noté une augmentation nette du pourcentage des chlorures, une légère diminution de celui de l'urée, mais par contre la sécrétion aqueuse était nettement diminuée; souvent même la sécrétion urinaire ne se produisait *plus du tout* même en attendant un temps relativement long (Voir chapitre ligature de l'artère rénale).

RELATION ENTRE LA SÉCRÉTION DE L'URINE ET SON POUVOIR DE SYNTHÈSE

Asher et Tropp (1) en injectant dans les veines d'abord du NaCl, puis de l'acide benzoïque montrent que, bien que le volume des urines n'augmentent pas, la quantité de NaCl augmente. Ils en concluent que si on active la formation de l'acide hippurique, c'est-à-dire si on excite l'activité de synthèse spécifique des cellules tubulaires, l'excrétion de NaCl est augmentée; celle-ci résulterait donc de l'activité spécifique des cellules rénales.

(1) *Zeitsch. f. biol.*, 1904.

THÉORIES ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES DE LA SÉCRÉTION RÉNALE

Les théories proposées pour expliquer la sécrétion rénale sont nombreuses ; cette question a suscité bien des controverses que d'aucuns trouvent d'ordre quelque peu spéculatif. Nous répondrons avec Cushny qu' « aucun progrès satisfaisant ne peut être fait en ce qui concerne la physiologie du rein tant qu'on ne se sera pas mis d'accord sur cette question fondamentale ».

La structure si particulière de l'organe avec des éléments dont nous ne retrouvons pas l'analogue dans d'autres glandes : les glomérules, a incité les physiologistes à chercher la part respective qu'on devait faire à ces formations si spéciales et aux autres segments du tube urinifère.

D'autre part, l'urine diffère essentiellement du sang dont elle est extraite par l'absence de protéines; mais cette différence qui est au premier abord la plus frappante est loin d'être la seule; le rein extrait du sang les substances qu'il excrète mais il les extrait non pas à la façon d'un simple filtre mais en les choisissant (*filtré électif*) et en les concentrant (*filtre sécréteur*).

La comparaison admise autrefois du rein avec un filtre est *donc absolument erronée.*

Les théories de la sécrétion rénale ont toutes pour base :

a) D'une part la descrimination entre les *fonctions du glomérule et du rein;*

b) D'autre part l'explication de cet acte *de sélection et de concentration.*

Parmi les nombreuses théories émises, nous ne retiendrons que celles qui résument assez bien les différents mécanismes proposés pour expliquer la sécrétion urinaire. Nous pourrions citer de nombreuses autres théories qui ont pris aux unes et aux autres quelques-uns de leurs arguments, mais ces théories n'ont qu'un intérêt historique et nous préférons pour mettre un peu de clarté dans cette question déjà très confuse nous en tenir aux théories types.

I

THÉORIES FAISANT JOUER UN ROLE AU GLOMÉRULE ET AU TUBULE RÉNAL DANS LES PHÉNOMÈNES DE LA SÉCRÉTION URINAIRE.

A. — LE GLOMÉRULE ET LE TUBULE ONT CHACUN UN ROLE SÉCRÉTEUR

Théorie de Bowmann 1842 (1). — L'eau est sécrétée dans les glomérules; le long des tubes contournés sont sécrétés l'acide urique et l'urée. Bowmann ne dit pas clairement où sont sécrétés les sels ordinaires, mais il pense que « des substances variées et particulièrement les sels exsudent probablement à travers le glomérule.

Le sucre, l'albumine et les cellules du sang passeraient à travers le glomérule, par rupture des capillaires ».

Théorie de Heidenhain (2). — *Les éléments de l'urine sont sécrétés par l'activité vitale de l'épithélium de la capsule et des tubules.*

Les glomérules sécrètent l'eau et les sels qui accompagnent habituellement partout l'eau dans l'organisme comme le NaCl, de même le sucre dans la glycosurie et l'albumine de l'œuf. L'épithélium des tubes contournés et de la large partie de l'anse de Henle éliminent la plupart des substances solides de l'urine ; urée, acide hippurique, les pigments comme l'hémoglobine et une forte proportion des sels. Ceux-ci sont accompagnés par une petite quantité d'eau dans les conditions normales mais dans la diurèse provoquée par l'urée ou les sels, le surplus de l'eau sécrétée provient de l'épithélium tubulaire et non des glomérules.

Les tubules permettent l'excrétion d'un certain nombre de constituants solides, mais contrairement à la capsule laissent moins passer d'eau; sauf en cas de polyurie provoquée, les tubules deviennent alors très perméables à l'eau. L'eau pourrait donc être sécrétée tantôt par le glomérule, tantôt par les tubules. Le sucre pourrait dans certains cas pathologiques être sécrété par le tube contourné.

L'activité du glomérule et celle des tubules paraissent être indépendantes et sujettes chacune à des fluctuations inexpliquées; un apport exagéré de substances détermine une augmentation du travail en influençant la réserve d'O et la nutrition des cellules sécrétantes.

(1) *Phil. Trans. Roy, Soc.*, 1842.
(2) *Hermann's Handbuch der Physiologie*, 1883.

Cushny fait à cette théorie les objections suivantes :

1° La théorie n'explique pas la diurèse, elle localise la sécrétion de l'eau tantôt dans le glomérule tantôt dans les tubules ; la sécrétion normale serait la sécrétion glomérulaire. Mais où commence la sécrétion normale et où commence la diurèse des tubes ?

2° Cette théorie donne à la cellule rénale un pouvoir de discrimination très élevé : non seulement elle peut distinguer les substances étrangères dans le plasma des substances ordinaires et éliminer les intruses, mais elle est capable par exemple de reconnaître une concentration sanguine à 1/100 d'une concentration à 2 ou 3 p. 1.000 et dans ce cas « son activité jusque-là en sommeil se réveille pour éliminer le sucre ». Il s'agit là d'une *activité vitale* de ces cellules;

3° Cette théorie ne s'applique à aucune des théories modernes de la chimie physique; elle n'a été l'origine d'aucune hypothèse féconde.

Théorie de Ludwig. — Cette théorie fut développée par Ludwig en 1844 (1) et en 1856 et 1861 (2) ses élèves Goll, Hermann et Ustimowitsch en firent une exposition très complète.

Au niveau de la capsule filtrent tous les constituants du plasma excepté les protéines et dans les tubules il se fait une résorption d'une partie des substances filtrées, par un processus de diffusion. Il suppose pour expliquer ce fait que les substances ne sont pas à la même concentration dans le sang et dans l'urine, que quelques-unes des substances du filtrat glomérulaire sont absorbées plus rapidement que d'autres dans les tubes, et même qu'au niveau du glomérule la filtration n'est pas une vraie filtration, certaines substances pouvant être éliminées par le glomérule à un taux différent de celui où elles se trouvent dans le plasma.

Il admet d'autre part, en 1861, pour expliquer les modifications dans les proportions de l'urée et des chlorures dans l'urine que les chlorures pénètrent à travers l'épithélium des tubes plus facilement que l'urée.

En définitive, Ludwig admet la filtration au niveau du glomérule et la réabsorption au niveau des tubules. Mais il ne voit pour expliquer ces actions qu'un simple processus de diffusion. Or, il est facile de constater que ce processus est incapable d'expliquer ces phénomènes.

Ustimowitsch, élève de Ludwig, fait entrer en ligne de compte les variations dans la constitution du plasma sanguin.

(1) *Wagner's Handwörterbuch der physiologie*, 1844.
(2) *Lerhbach der physiologie*, 1856-1861.

B. — THÉORIE PHYSICO-CHIMIQUE. LE TUBE URINAIRE N'A PAS DE ROLE SÉCRÉTEUR VÉRITABLE

THÉORIE DE CUSHNY

Cushny développe longuement une théorie qu'il appelle la *théorie moderne* de la sécrétion. Cette théorie se rapproche beaucoup de la théorie de Ludwig, elle en diffère cependant par plusieurs points.

La capsule FILTRE tous les constituants du sang, sauf les colloïdes; au niveau des tubules se produit un phénomène de réabsorption portant sur l'eau et *sur les substances à seuil.*

Nous allons développer les divers arguments de Cushny et la critique qu'il a faite ensuite des théories précédentes; si tous ses arguments sont d'inégale valeur, il expose des idées fort intéressantes et dont quelques-unes sont à retenir.

1° ***Le filtrat glomérulaire est identique au sang, mais sans protéine.*** — Il s'agit là d'un processus *purement physique.*

La filtration à travers la capsule rénale, comme celle à travers toute autre membrane, dépend de plusieurs facteurs.

a) *Modification de pression sur les deux côtés de la membrane.* — La pression sanguine dans les capillaires glomérulaires doit toujours être plus élevée que dans le fluide sécrété dans la capsule, sinon la filtration cesse.

b) *Caractères de la membrane elle-même.* — Cushny admet que de même qu'un papier filtre a des pores de grosseur différente, de même la capsule peut montrer des variations de perméabilité différente chez des individus différents et aussi chez le même individu « à différents moments et sous différentes conditions »; parmi ces conditions on peut citer : un apport insuffisant d'O, des lésions pathologiques de la membrane. Cushny en conclut que, dans ce cas, la *quantité* du filtrat peut changer, mais que sa composition reste invariable. Cette hypothèse est difficilement compréhensible; cette membrane qui a la propriété de modifier ses qualités de perméabilité sous des influences diverses filtrerait toujours exactement le *même* liquide; l'augmentation de ses pores ne se traduirait que par la seule augmentation du volume global filtré.

c) *La nature du liquide soumis à filtration.* — La capsule glomérulaire permet aux molécules de petites dimensions de passer librement, mais retient les grosses molécules des colloïdes. « Quoique ceux-ci ne soient pas en solution vraie, ils exercent une pression osmotique définie et retardent ainsi la filtration; les colloïdes du plasma tendent à empêcher l'eau de traverser la capsule glomérulaire dans laquelle ils ne peuvent eux-mêmes pénétrer et cette résistance osmotique provenant des protéines doit être surmontée par la pression sanguine dans les capillaires glomérulaires avant qu'aucun filtrat ne puisse survenir ».

La pression osmotique des colloïdes du plasma est estimée par Starling (1899) à environ 25 à 30 mm. de Hg, par Moore et Parker à 20 ou 25 mm. et Moore et Roaf à 30 ou 34 mm.

Les colloïdes du plasma opposent donc une résistance de 30 mm. de Hg à leur séparation du reste des constituants du plasma.

Toute modification dans la concentration des colloïdes peut changer cette résistance.

La dilution du plasma sanguin en réduisant la concentration des colloïdes, augmente la quantité du filtrat capsulaire (Starling) (1).

Barcroft et Straub, en injectant dans les veines de la solution de Ringer, ou des solutions de NaCl hyper ou hypotoniques, déterminent une diurèse très marquée qui paraît dépendre d'une influence mécanique. Cette diurèse peut être empêchée en injectant en même temps de la gélatine ou de la gomme acacia en quantités telles que la solution qui en résulte ait une pression osmotique colloïdale à peu près équivalente à celle des protéines du sérum.

2° ***Au niveau des tubules, certains des constituants du filtrat glomérulaire sont réabsorbés. C'est l'eau et les substances à seuil. Les substances sans seuil sont éliminées sans être réabsorbées.*** — Le processus semble bien ici dépendre de « l'activité vitale de l'épithélium » quoi qu'en dise Cushny.

La quantité d'eau réabsorbée peut être considérable : Cushny l'évalue à 93 p. 100.

Le glucose est complètement réabsorbé, le Cl est en forte partie réabsorbé (99,9 p, cent), le Na en grande quantité, le K avec difficulté (Bock) les sulfates à peine, le brome aussi facilement que le Cl.

Cette réabsorption, du reste, est sujette à des variations; en général c'est de beaucoup l'H^2O qui est réabsorbée en plus grande quantité; parfois les chlorures se trouvant en plus grande quantité de concentration dans l'urine que dans le plasma, la réabsorption des chlorures se fait d'une façon telle que leur pourcentage augmente dans l'urine.

Cette réabsorption qui n'a lieu que pour les seules substances à seuil (Cushny) se fait dans des *proportions définies*, proportions « déterminées par leur valeur normale dans le plasma ». Les tubes rendent au sang, dit Cushny, un fluide mieux adapté aux besoins des tissus et laissent le reste s'échapper dans l'urine; l'épithélium rend au sang la substance « à la concentration optima ou du seuil, et le reste passe dans les uretères ».

Si le sujet a absorbé une trop forte quantité d'eau, les tubules ne laissent passer que la quantité nécessaire pour que la substance soit rendue à l'état de dilution optima (seuil) et le reste est éliminé par l'urine.

Cushny, après avoir admis que l'urée n'étant pas réabsorbée, est d'un avis contraire dans la 2e édition de son livre; l'urée, bien moins facilement réabsorbée que l'eau et le Cl, tiendrait le milieu entre ces deux substances et les sulfates, la créatinine qui ne seraient pas réabsorbés.

Cushny prend un exemple suggestif permettant de se rendre compte des modifications subies par le plasma au cours de la sécrétion urinaire. (Voir tableau.)

(1) *J. of physiol.*, 1899.

	90 litres de plasma renferment		83 litres de filtrat renferment en tout	82 litres réabsorbés de liquide renferment		1 litre urine renferme	
	P. 100	Total		P. 100	Total	P. 100	Total
Eau	92	83 litres	83	—	82 litres	95	950
Colloïdes	**7,5**	**6750**	—	—	—	—	—
Glucose	0,1	90 gr.	67 gr.	**0,11**	**67**	—	—
Acide urique	0,004	3,6	3,6	**0,0037**	**3,1**	**0,05**	**0,5**
Sodium	0,3	270	270	**0,32**	**266,5**	**0,35**	**3,5**
Potassium	0,02	18,0	18,0	**0,02**	**16,5**	**0,15**	**1,5**
Cl.	0,37	333	333	**0,40**	**327**	**0,6**	**6,0**
Urée	0,03	27	27	**0,080**	**7**	**2,0**	**20**
Phosphates	0,009	8,1	8,1	**0,0008**	**6,6**	**0,15**	**1,5**
Sulfate	0,002	1,8	1,8	—	—	**0,18**	**1,8**

Les chiffres gras indiquent les parties qui ont subi dans l'acte de la sécrétion leur ultime destination.

Cette réabsorption peut être influencée par différents facteurs.

a) *Le pouvoir de réabsorption des tubules* peut être augmenté ou diminué par des drogues. Fait très particulier, ces drogues auraient le pouvoir d'agir électivement, influençant seulement la réabsorption de certaines substances ; ce qui laisse supposer à cet épithélium des propriétés vraiment remarquables.

b) *Ce pouvoir est influencé par la composition du liquide intra-tubulaire.* — La présence de toute substance inabsorbable dans le liquide intra-tubulaire limite l'absorption des autres substances, car elle offre une résistance osmotique qui augmente à mesure que le fluide est absorbé ; à un moment cette réabsorption cesse lorsque la résistance osmotique est telle qu'elle ne puisse plus être surmontée par l'activité cellulaire. L'urée est de toutes les substances celle qui intervient ici le plus, mais les sulfates, les phosphates peuvent aussi jouer leur rôle, ainsi que toutes les substances à seuil. Il en serait de même des substances à seuil lorsqu'elles sont en quantité tellement surabondantes dans le filtrat glomérulaire que l'eau n'est plus capable de fournir la dilution optima pour la réabsorption ; le sucre concentré dans le filtrat à plus de 0,2 ou 0,3 p. 100 n'est plus absorbé et est éliminé.

Il en résulte ce fait capital que l'urine ne peut jamais excéder une certaine concentration pour laquelle la résistance osmotique est égale au pouvoir d'absorption. Ce degré de concentration globale est variable suivant les animaux. Le chat pourrait absorber avec une résistance d'au moins 50 à 60 atmosphères, pour le chien la résistance serait plus basse, pour l'homme elle serait également inférieure, bien que le rein humain soit capable de concentrer le sucre à 20 p. 100, ce qui donne environ 25 atmosphères ; le pouvoir le plus bas de concentration se retrouve chez le *lapin*.

Ce fait semblerait indiquer par conséquent, pour Cushny, que contrairement à l'opinion d'Ambard, les concentrations maxima ne sont pas indépendantes les unes des autres.

Nous signalerons également que contrairement à Ambard, Cushny admet dans la 2e édition de son livre que l'urée, les phosphates ont un seuil.

c) *La rapidité avec laquelle le filtrat traverse les tubes* influe également sur la réabsorption.

Lorsque le filtrat capsulaire est très abondant et s'écoule rapidement, l'absorption est moins complète ; mais elle ne cesse *jamais* de se produire. Cushny cite à ce sujet l'exemple du lapin chez lequel le pouvoir de concentration est très *limité :* un lapin qui sécrète 5 cmc. d'eau en 1 minute fournirait une urine renfermant 0,26 p. 100 de sulfate alors que le sérum n'en contient que 0,15 p. 100 ; ce qui indique qu'avec cette diurèse considérable, 100 cmc. de filtrat capsulaire perdent plus de 40 cmc. d'eau dans leur passage à travers les tubules.

Ce fait expliquerait également que les injections intra-veineuses seraient une très mauvaise voie pour étudier la diurèse ; ces injections provoquent certainement une augmentation de la rapidité du fluide capsulaire et une altération de l'absorption. Ce fait a du reste été reconnu par beaucoup d'auteurs.

Balthazard (1) avait attiré l'attention sur cette notion que, si on injecte des solutions hypertoniques de glucose ou de sel marin dans les urines du lapin, la diurèse est abondante, mais la concentration de ces urines est très faible, la résorption de l'urée dans les tubules ne pouvant s'effectuer par suite de la rapidité du courant urinaire.

d) *L'activité tubulaire peut être entravée par des concentrations anormales dans la lymphe et le sang* ; par exemple une concentration élevée de sucre dans le plasma, donc dans le filtrat capsulaire, suscitera de la part de la cellule une plus grande résistance osmotique à vaincre (Lœwi). Cushny estime qu'il y a peu à tenir compte de ce facteur dans les états physiologiques.

e) *Enfin l'activité tubulaire* est fonction de différentes conditions qui peuvent exalter celle-ci ; une irrigation abondante par exemple active l'action des cellules ; il est vrai que cette exagération de l'irrigation favoriserait la filtration capsulaire, augmenterait la rapidité d'écoulement du flot sanguin et diminuerait d'autant la réabsorption ; ces deux influences contraires peuvent se compenser.

Le facteur capsulaire et le facteur tubulaire semblent être des processus indépendants ; cependant, comme nous venons de le voir, certaines influences peuvent agir parfois sur eux en même temps, et de façon inverse.

Objections. Cette théorie de Cushny suscite une série d'objections dont les unes ont été exprimées par Cushny lui-même et auxquelles il a tenté de répondre.

1re Objection. — *a*) La *sécrétion rénale serait constituée par deux actes : l'un de filtration, l'autre de réabsorption.*

(1) *Soc. biol.*, juillet 1900.

Ces deux actes, et c'est pour Cushny lui-même le mérite le plus grand de sa théorie, s'expliquent aisément sans qu'on puisse faire entrer en ligne de compte de la part de la cellule rénale un véritable pouvoir de discrimination. Sans doute cette théorie ne rejette pas absolument toute idée d'activité de la cellule comme la théorie de Ludwig, mais elle ne prétend pas, comme la théorie d'Heidenhain, que la cellule rénale est douée de propriétés de sélection, ce qui pour Cushny serait une idée bien métaphysique ; elle veut expliquer ces actions cellulaires par les lois de la chimie physique.

Il est fort aisé de répondre à Cushny, que contrairement à ses affirmations, la cellule rénale est bien dotée d'après sa théorie de propriétés spéciales ; voilà tout d'abord une capsule qui ne laisse passer que les sels et retient les protéines et qui, sous certaines circonstances, peut voir ses propriétés de perméabilité se modifier ; voilà surtout des cellules des tubes urinifères qui résorbent certaines substances : celles à seuil, et n'en résorbent pas d'autres et qui plus est, cette résorption se fait dans des conditions telles qu'elles constituent l'existence d'un seuil ; n'y a-t-il vraiment pas là de la part de la cellule un pouvoir remarquable, que les seules lois de chimie physique ne permettent pas d'expliquer ? Nous constatons l'existence d'un seuil, sans pouvoir l'expliquer. Cushny est bien obligé de reconnaître les points faibles de son argumentation puisqu'il écrit : « It may perhaps prove necessary to supplement the modern view with active secretion in the tubules. » La cellule rénale possède éminemment une propriété sécrétoire, car elle peut sélectionner dans le sang certaines substances, les éliminer globalement ou partiellement, se refusant par ailleurs à sécréter les autres : elle fait donc un choix et, qui plus est, un choix particulier pour chaque substance qu'elle élimine de façon différente.

Bock (1) avait déjà fait cette objection à Cushny ; il comprenait difficilement qu'une cellule puisse absorber en grande partie le Na et rejeter en plus grande abondance le K sans qu'on puisse admettre pour elle des propriétés de sélection, donc de sécrétion. Cushny reconnaît que « le rein sans doute fait une différence entre ces deux ions », et on aboutit fatalement, « quelle que soit la théorie qu'on admette, à reconnaître la sélection par quelques cellules de l'un de ces ions par rapport à l'autre », mais Cushny ne voit pas en quoi il faille pour cela admettre que « la cellule secrète vitalement ».

2e Objection. — La sécrétion rénale serait différente chez les oiseaux et chez les autres animaux. — Chez les oiseaux, l'urine passe dans l'uretère à l'état de fluide abondant et clair, l'eau est absorbée ensuite presque complètement dans l'intestin (Scharpe) ; le phénomène de réabsorption se passe ici dans l'intestin et on devrait admettre que le mécanisme de sécrétion de l'urine chez les oiseaux est totalement différent de ce qu'il est chez les autres animaux. Cushny répond à cela que la réabsorption intestinale ne fait que suivre la réabsorption qui s'est faite dans le rein lui-même ; l'intestin complète le processus qui a déjà commencé dans le rein.

L'objection est évidemment ici de caractère secondaire.

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907.

3e Objection. — Le travail exigé du rein semble vraiment beaucoup trop *considérable.*

Heidenhain (1), se basant sur ce fait que 35 gr. d'urée environ (chiffre fort) sont sécrétés en 24 heures par l'homme sous une azotémie de 0,025, p. 1.000, calcule qu'il faut admettre que 70 litres de filtrat passent dans la capsule par jour ; or, la quantité d'urine émise étant de 2 litres, 68 litres auraient été absorbés pour fournir 2 litres, le travail effectué est considérable. Cushny calcule que chez un chat 60 litres de filtrat passent dans le sang dans les vingt-quatre heures (35 litres de plasma) ; la sécrétion normale d'urée exige que 12 litres de liquide soient filtrés à travers la capsule pour une sécrétion de 100 cmc. : il y aurait donc 11 lit. 9 réabsorbés. Chaque rein de chat renfermant 160.000 glomérules et tubules, la quantité de fluide filtrée par chaque glomérule dans les vingt-quatre heures serait 0,375 ou en moyenne 0,015 par heure ; sur ces 0,015, plus de 0,014 furent résorbés à travers 3 cm. de tube. Or ces quantités de 0 cmc. 015 par glomérule et de 0 cmc. 014 de réabsorption par 3 cm. de tube ne représentent pas, dit-il, un travail bien considérable.

Il fait le même calcul pour le lapin pour répondre à une objection de Bock (1907) et il arrive à cette conclusion que chaque capsule filtrerait environ 0 cmc. 5 de fluide par minute pendant une diurèse modérée et qu'environ 0 cmc. 45 seront absorbés dans 3 cm. de tube ; ici encore il estime qu'il ne s'agit pas là d'un travail considérable de l'organe.

Enfin Macallum (2) et Benson trouvant qu'après une copieuse absorption d'eau, 205 cmc. d'urine étaient sécrétés en 10 minutes avec une concentration $\Delta = -0,075$, le Δ sanguin étant $-0,56$; le travail fourni semblait à ces auteurs formidable. Cushny répond que les reins humains renfermant environ 2 à 4 millions de glomérule, le travail fourni n'est pas considérable.

4e Objection. — *Si le travail exigé du rein est possible, il est vraiment hors de proportion avec l'effet produit.* Pourquoi l'organisme commence-t-il par filtrer les 9/10e du plasma pour en réabsorber la plus grande partie ; il y a là un travail perdu considérable.

L'objection ne pouvait pas ne pas frapper Cushny. Il répondait à cela que les théories d'Heidenhain et de Ludwig exigeaient également un travail perdu très élevé et il faisait remarquer qu'il existe dans l'organisme des exemples de sécrétions analogues.

Certains agents sécrètent des quantités considérables de liquides qui sont absorbés ensuite : et il cite à ce sujet le foie et la bile ; celle-ci est sécrétée en quantité beaucoup plus grande qu'il n'est nécessaire pour dissoudre les pigments et les sels, et il se produit une réabsorption le long de l'intestin.

L'exemple est mal choisi ; car il semble bien acquis aujourd'hui que les grosses quantités de bile émises sont nécessaires et ne sont réabsorbées

(1) *Hermann's Handbuch der Physiol.*, 1883.
(2) *Journ. of. Biol. Chem.*, 1909.

qu'après leur emploi ; le taux de dilution des substances contenues dans la bile paraît jouer un rôle en lui-même.

Gottlieb et Magnus concluent : « les travaux de ces dernières années montrent donc clairement que le fonctionnement rénal ne peut être expliqué totalement ou dans sa plus grande part par une théorie physico-chimique ».

THÉORIE DE KORANYI

Koranyi avait formulé autrefois une théorie qui se rapprochait beaucoup de celle de Cushny et qui a servi de base à l'étude cryoscopique des urines (diurèse moléculaire totale, diurèse des molécules élaborées, rapport $\frac{\Delta}{\delta}$ mesurant le taux des échanges moléculaires. Claude et Balthazard).

Pour Koranyi, par le glomérule filtre une solution pure de chlorure de sodium (eau + NaCl), accessoirement phosphates, sulfates, sels minéraux ingérés dans un but thérapeutique); dans les canalicules, cette solution se concentre par résorption d'eau et s'enrichit en substances élaborées par échanges moléculaires : pour chaque molécule venue du sang dans l'urine, une molécule de NaCl passe des canalicules dans le sang. Si la filtration est rapide, les échanges ne peuvent se faire au niveau des tubes contournés (appauvrissement en eau, enrichissement en matières extractives du sang) ; si la filtration est lente, la résorption est facilitée : l'urine est pauvre en eau et riche en molécules élaborées.

Lépine (1) admet ce pouvoir de réabsorption des tubules vis-à-vis de certaines substances, notamment pour le sucre. En lésant le rein, il diminue cette réabsorption et il trouve une quantité de sucre plus élevée par rapport à l'urée; celle-ci serait très diminuée du côté lésé.

Utilisant les injections intra-urétérales de substances toxiques, il arrive à cette conclusion avec Boulud que les cellules résorbantes sont différentes des cellules sécrétantes et situées plus près du bassinet que ces dernières.

C. — THÉORIE MIXTE DE GOTTLIEB ET MAGNUS

Gottlieb et Magnus estimant que la théorie physico-chimique de Cushny, tout en étant extrêmement séduisante, ne peut donner une explication des phénomènes de la sécrétion rénale arrivent à une théorie sécrétoire très complexe.

Ils admettent tout d'abord l'existence d'une *filtration glomérulaire* « l'urine est en grande partie éliminée au niveau des glomérules ».

Cette filtration est influencée constamment par les modifications de perméabilité des anses glomérulaires, tenant en partie au moins à des modifications de la membrane filtrante sous des influences diverses : nerveuses

(1) Lépine et Boulud, *Comptes rendus Acad. Sc.*, juin 1912.

mécaniques ou chimiques; au niveau du glomérule filtrerait l'eau, le NaCl, le sucre.

Il admet, d'autre part, qu'au niveau des tubules, les phénomènes de *réabsorption* admis par Cushny peuvent se produire, mais ils sont insuffisants pour expliquer les phénomènes de la sécrétion.

Au niveau des tubules, il existe une véritable *sécrétion active* de l'épithélium ; sécrétion se faisant pour les nitrates, sulfates, phosphates, mais pouvant même se faire pour *l'eau* elle-même. Atkinson, Clark et Menzies admettent le rôle des tubules dans l'excrétion de l'urée, Mayrs pense qu'une partie de l'urée est réabsorbée par les tubules et que l'urée est, en réalité, une substance à seuil (1).

Chez l'oiseau, Mayrs admet que l'acide urique est véritablement sécrétée par les tubules.

White chez le chien phloriziné considère que le phosphore inorganique et le sucre sont sécrétés par les tubules. Starling et Verney pour trancher le problème de la réabsorption sécrétoire ou de la sécrétion utilisent la perfusion et concluent que les tubuli modifient le filtrat glomérulaire en lui retirant de l'eau, des chlorures, le glucose, le bicarbonate et en déversant par sécrétion active l'urée, les sulfates et la phénosulfonephtaléine quand elle existe dans le sang.

Il existerait donc un processus physico-chimique d'excrétion glomérulaire des cristalloïdes. Mais à ce processus de filtration d'ordre physique se surajouterait un processus sécrétoire d'ordre canaliculaire ; « la concentration terminale serait modifiée par l'adjonction de cristalloïdes sécrétés par l'épithélium canaliculaire ».

On juge dès lors de la complexité, à notre avis, bien inutile de cette théorie : les canalicules résorbant l'eau filtrée par les glomérules suivants le processus établi par Cushny mais pouvant dans certains cas sécréter l'eau et la mélanger au filtrat glomérulaire.

II

THÉORIE NE FAISANT JOUER QU'AU TUBE URINAIRE SEUL UN ROLE SÉCRÉTEUR

Le glomérule n'a qu'un simple pouvoir d'organe propulseur; l'élément sécrétoire est exclusivement constitué par certains segments des tubes rénaux.

Cette théorie qui fait du glomérule un organe pulsatile a été proposée par Lamy et Mayer; et le rôle sécrétoire exclusif des tubules a été défendu par Lamy, Mayer et Rathery qui se basent sur toute une série de recherches d'histo-physiologie.

(1) Cette opinion semble être admise par Cushny dans sa deuxième édition.

a) Le glomérule est un organe uniquement propulseur :

1° Lamy et A. Mayer (1) signalent que le rein est l'organe de l'économie dont les battements sont les plus marqués; aucun n'a un pouls capillaire aussi ample. Cette amplitude du pouls rénal est variable. Parfois elle est grande, sans que la diurèse soit abondante, Si alors on provoque une hypersécrétion, l'amplitude ne change pas. Par contre, il n'y a jamais simultanéité d'une faible amplitude du pouls rénal et d'une polyurie. Quand le rein bat peu et qu'on provoque une polyurie, l'amplitude des battements s'accroît. Cette amplitude du pouls capillaire appartient en propre au rein;

2° Les battements caractéristiques proviennent de la structure si particulière du rein, au point de vue de sa vascularisation;

3° Le glomérule ne subit aucune modification de volume, d'aspect, de structure au cours des polyuries provoquées, soit avant, soit pendant la polyurie (Lamy, Mayer et Rathery);

4° Le glomérule est un organe pulsatile, une « sorte de cœur périphérique » qui bat continuellement à l'extrémité du tube urinifère qui est long, fin, capillaire. Ses battements, ses mouvements de va-et-vient deviennent des mouvements de piston qui, à chaque instant, poussent le liquide urinaire dans les tubes et favorisent son cheminement en surmontant le frottement et l'attraction capillaire du tube. Le rein en tant que glande éliminatrice doit expulser aussi rapidement que possible son produit de sécrétion : d'où l'utilité de cet appareil pulsatile. Cette fonction mécanique est le principal rôle du glomérule et non pas la sécrétion de l'eau;

5° Le glomérule n'est pas indispensable à la sécrétion urinaire, jamais il n'existe tout seul sans épithélium glandulaire. Toutes les fois qu'il existe, il est placé au fond de tubes dont les parois sont glandulaires. Certains poissons lophobranches (Hippocampes, Syngnathes), ont des tubes urinifères sans glomérule (Huot). Chez les cyclostomes (lamproies) et les ophidiens (vipères), les glomérules n'existent que dans la proportion d'un pour plusieurs tubes; une partie des tubes se termine en cul-de-sac;

6° Dans certaines organisations animales, il existe un appareil mécanique (flamme vibratile des Arthropodes, cœur des lamellibranches) près du fond des tubes, destiné à mobiliser le liquide sécrété.

Cushny repousse ce rôle du glomérule en mettant en avant des arguments peu solides : il considère que les tubules n'étant pas rigides la pompe manque de valve et que la pulsation du glomérule ne peut pas faire progresser le liquide mais seulement déterminer de légères oscillations de ce dernier dans les tubes; l'objection ici ne porte vraiment pas.

Brodie, en 1914, tout en considérant le glomérule comme sécrétant accepte son rôle propulseur du liquide le long des tubes urinaires.

d) Les cellules des tubes urinaires présentent des modifications en rapport avec la sécrétion.

Lamy et Mayer (2), après avoir établi que les cellules rénales accom-

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, 1906.
(2) *Soc. biol.*, 1903-1906. — *J. Phys. et Path. gén.*, 1905-1906.

plissent un travail *actif, variable* et *électif*, étudient les facteurs de la sécrétion positive et négative. Parmi les premiers, ils signalent l'action de certains agents pharmacologiques (Ascher et Michaud) ; parmi les seconds, ils notent le passage abondant d'un cristalloïde dans le rein, le passage d'eau en excès, la faible teneur de l'organisme en un élément de l'urine (NaCl).

Lamy, Mayer et Rathery recherchent les modifications histologiques du rein au cours des polyuries provoquées (1), de l'élimination de l'eau et des cristalloïdes (2). Mayer et Rathery notent l'histophysiologie de la sécrétion urinaire chez le poulpe (3), chez le rat (4), le lapin (5), le tupinambis teguixin (6). Ils font enfin une étude d'ensemble de l'histophysiologie de la sécrétion urinaire chez les mammifères (7). Ils arrivent à cette conclusion que les modifications de structure résultant de la sécrétion sont *surtout marquées au niveau des tubes contournés*. Le segment intermédiaire de Schweigger-Seidel et la branche ascendante de l'anse de Henle présentent certaines modifications, mais moins intenses (dilatation tubulaire, vacuoles, augmentation de volume des grains fuchsinophiles). Les tubes collecteurs sont à peine modifiés ; on note dans les grandes hypersécrétions une augmentation de la lumière de ces tubes, une certaine raréfaction des petites granulations fines des cellules et parfois des vacuoles.

Au *niveau des tubes contournés*, on peut discerner trois stades, suivant l'activité de la diurèse.

Premier stade. — Déroulement des tubes contournés, décollement des brosses, multiplication de petites vésicules sus-nucléaires.

Deuxième stade. — Aplatissement des cellules, écartement des tubes et augmentation des espaces intertubulaires, disparition des stries de Heidenhain, essaimage des granulations.

Troisième stade. — Maximum de l'abaissement du protoplasma et de l'écartement des tubes, vacuolisation complète du protoplasma.

Ces modifications sont *temporaires*, elles ne sont aussi marquées que dans les grandes polyuries provoquées.

Si on examine les reins des *polyuries moyennes*, on se rend parfaitement compte du fonctionnement insulaire ; tous les tubes ne fonctionnent pas simultanément et ne se trouvent pas au même stade de la sécrétion.

Il est intéressant de rapprocher cette alternative fonctionnelle des tubes de la disposition insulaire que prennent les lésions expérimentales du rein.

Si nous nous reportons également au mode de sécrétion des colorants et de diverses autres substances par le rein, nous voyons que seuls les tubes rénaux jouent un rôle dans leur élimination ; celui du glomérule n'a jamais pu être démontré d'une façon satisfaisante.

(1) *Soc. biol.*, mars et mai 1906.
(2) *J. de phys. et path. gén.*, 1906.
(3) *Soc. biol.*, 30 juin 1906.
(4) *Soc. biol.*, avril-mai 1907.
(5) *Soc. biol.*, juillet 1907.
(6) *Journ. anat. et phys.*, 1909.
(7) *Arch. anat. micr.*, 1909.

CONCLUSIONS

La sécrétion urinaire se ferait pour A. Mayer et Rathery en deux temps :

Dans un premier temps, il y aurait transsudation de liquide du sang vers les espaces intertubulaires à travers les capillaires rénaux.

Dans le second temps, le liquide transsudé, élaboré par les cellules, deviendrait l'urine et serait rejeté dans le tube urinifère.

Le liquide sécrété dans les tubes y cheminerait vers le dehors grâce surtout aux mouvements de piston que font, à chaque pulsation, les glomérules placés à l'extrémité du tube.

Le tube rénal puiserait donc dans les capillaires les éléments constitutifs de sa sécrétion; ceux-ci traverseraient la membrane basale, pénétreraient à l'intérieur de la cellule, et seraient éliminés à travers la bordure en brosse sans la dilacérer. On retrouve les différents stades de cette élimination en étudiant le processus d'élimination des matières colorantes (Turchini). Si, au cours des néphrites chroniques, ce processus tubulaire se trouve entravé, cela proviendrait sans doute du développement du tissu conjonctif péritubulaire, modifiant les conditions de perméabilité de la membrane basale, éloignant le tube rénal de l'endothélium vasculaire (Braïtzeff). Sans doute, nous ignorons encore à peu près totalement par quel mécanisme la cellule rénale extrait du sang certaines substances et leur fait subir, soit une concentration, soit une déconcentration. Il peut parfaitement s'agir d'un processus physico-chimique ; et nous rappellerons à ce sujet les travaux d'Ambard et Schmid concernant le rôle de l'ion H dans ce qu'on appelle la position des seuils des bases minérales.

Cette théorie a pour nous le gros avantage de ne pas donner de la sécrétion rénale un mécanisme entièrement différent de celui des autres glandes de l'organisme. Puisque dans les autres théories, notamment dans celle de Cushny, on est bien obligé d'en arriver à reconnaître que le tubule rénal possède des propriétés spéciales inexplicables, pourquoi admettre ce mécanisme de réabsorption si contraire à ce que nous voyons dans l'organisme pour les autres sécrétions, réabsorption exigeant un travail perdu considérable de simple filtration ?

Verne (1), étudiant le rein des poissons lophobranches, rein sans glomérules, émet les conclusions intéressantes suivantes :

a) L'excrétion urinaire (partie liquide, comme substances dissoutes) est faite en totalié au niveau des canalicules urinaires. Le rein sans glomérule peut donc sécréter l'urine.

Cependant il pense que chez les mammifères, chez les animaux ayant un glomérule, celui-ci doit intervenir sur la sécrétion aqueuse, bien que certainement le tube contourné sécrète également de l'eau. Il admet que les reins sans glomérules sont riches en CO^2 par suite de leur circulation veineuse;

(1) *Arch. anat. microscopique*, t. XVIII.

or, Lillie a montré que la perméabilité cellulaire était plus grande dans un milieu riche en CO^2. Cet argument de Verne n'est pas, à notre avis, suffisamment démonstratif.

b) La cellule rénale ne résorbe pas, comme le veulent Ludwig et Cushny, mais sécrète; les mitochondries présentent des modifications structurales, aussi bien dans les cellules sécrétantes à bordure en brosse que dans celles qui n'en présentent pas.

c) Chez les poissons lophobranches sans glomérules, le bleu de méthylène s'élimine par les cellules; par contre, le carmin d'indigo et les sels de fer n'ont pu être éliminés par le rein. Il en conclut que c'est peut-être le glomérule qui intervient dans l'élimination de ces corps. Il fait remarquer cependant que Steglitz a observé l'élimination du fer par les tubes contournés.

LES ÉLIMINATIONS RÉNALES

LOIS NUMÉRIQUES

L'étude systématique des éliminations rénales a fait l'objet, dans ces dernières années, d'un grand nombre de travaux qui ont modifié considérablement les notions anciennes. Il est juste de mettre ici à part les recherches d'Ambard (1) qui ont apporté sur la question des vues originales qui ont conduit à une conception nouvelle de cette question.

TYPES D'ÉLIMINATION RÉNALE

Il existe trois types d'élimination rénale :

1° Les éliminations par *effraction :* processus qui n'est pas physiologique mais qui doit entrer en ligne de compte dans l'interprétation de certains résultats expérimentaux : la rupture d'un vaisseau ou d'un lymphatique par exemple détermine de l'hématurie ou de la chylurie ;

2° Les *éliminations par diffusion :* il s'agit là d'un processus physiologique ; le rein laisse passer les substances contenues dans le sang, sans qu'à aucun moment elles *présentent une différence de concentration dans le sang et dans l'urine ;* le rein se comporte comme *une membrane inerte.*

3° Les éliminations par *sécrétion.* Le rein fait ici *acte de glande;* il extrait du sang un certain nombre de substances et il les élimine par l'urine à un taux de concentration différent.

Dans ces trois types d'élimination, nous constatons que le rein, contrairement au foie, par exemple, ne forme aucun élément nouveau; toutes les substances qu'il élimine sont contenues dans le sang. Nous ne ferons exception que pour l'acide hippurique et en grande partie pour l'ammoniaque.

L. Ambard admet à côté de ces trois grands types d'élimination, une élimination par *translation* « dont nous ne connaissons qu'un représentant et qui est une substance sans doute colloïdale : l'amylase » (2).

(1) L. Ambard, *Physiologie normale et pathologique des reins*, 1re-2e édition, 1914-1920; *Étude des lois numériques de la sécrétion rénale.*

(2) *Scalpel*, n° 30, 1923.

Enfin nous verrons que pour l'acide urique il considère qu'il s'agit là également d'un mode d'élimination très spécial.

ÉLIMINATIONS PAR DIFFUSION

Grehant (1), Overton (2), Nicloux et Nowicka (3), Nicloux et A. Placet avaient les premiers entrevu la question de l'élimination par diffusion par le rein en ce qui concerne l'alcool éthylique et l'alcool méthylique; en 1914, Ambard (4) puis Widmark (5), reprenant les expériences de Nicloux, arrivaient aux conclusions suivantes : la teneur en alcool éthylique est identique dans le sang et dans l'urine lorsque la sécrétion urinaire augmente du fait d'une polyurie artificiellement provoquée, le taux d'alcool reste *identique* dans l'urine, contrairement à ce qui existe pour les éliminations par sécrétion.

Chabanier (6) (avec Ibarra Loring) reprit cette étude et aboutit aux conclusions suivantes :

Substances éliminées. — Les substances qui sont éliminées par diffusion sont :

Alcool éthylique,
Alcool méthylique,
Alcool propylique,
Éther acétique (acétate d'éthyle),
Acétone.

Quant au chloroforme, les résultats ne sont pas probants.

Les corps diffusés seraient tous pour Overton et Ambard des ***solvants des lipoïdes*** contrairement aux corps sécrétés. La différence n'est donc pas purement chimique; certains alcools comme la glycérine sont sécrétés ; elle serait donc surtout chimico-physique.

Conséquences de la diffusion. — La sécrétion par diffusion présente certaines conséquences importantes.

1° La quantité de substances éliminées est *strictement proportionnelle* à la quantité d'urine émise. Contrairement à ce qui existe pour l'urée, par exemple (substance sécrétée) qui en cas de polyurie présente un taux urinaire plus ou moins abaissé, les substances diffusées conservent un taux dans l'urine identique quel que soit le volume d'urine émise; toute polyurie s'accompagnera nécessairement d'une augmentation de l'élimination de la substance en cause.

(1) *Traité de l'alcool éthylique*, C. R. *Soc. biol.*, 1903.
(2) Overlon, *Handbuch d. Phys. d. Mourchen de Nagel*, 1907, tome II, 889.
(3) Nilloux et Nowicka, *Journ. Phys. et Path. gen.*, 1912, p. 297.
(4) Ambard, mai 1914.
(5) Widmarck, *Arch. Scand. d. Phys.*, tome 33, 1916, 85-97 (envoyé en juillet 1914).
(6) *Thèse Paris*, 1917, *Arch. urolog. Necker*, t.II, fasc. I.

2° L'examen de l'urine renseigne *exactement* sur la composition du sang dans ces différentes substances;

3° L'élimination de ces substances par le rein est *absolument indépendante* de l'état fonctionnel du rein vis-à-vis des autres substances éliminées (Ambard et Chabanier).

Comme l'écrit Ambard, « l'alcool ignore la néphrite ». En cas de lésion rénale, les substances sécrétées sont plus ou moins bien excrétées, les substances diffusées le sont au contraire toujours et constamment de la même façon. On pourrait cependant imaginer qu'une très forte sclérose rénale, modifiant si complètement la structure normale de l'organe, puisse également modifier l'élimination par diffusion; si le fait émis par Ambard est exact, il y a là quelque chose de vraiment anormal.

Le phénomène de la diffusion est donc entièrement différent de celui de la sécrétion. Existe-t-il des substances intermédiaires qui n'obéissent ni à la loi de la diffusion, ni à celle de la sécrétion? « Pour le moment nous ne connaissons pas de ces substances intermédiaires. Entre la diffusion et la sécrétion le rein fait un saut brusque. » (Ambard.)

Il est tout à fait remarquable de constater ces différences essentielles dans la sécrétion urinaire. Pourquoi pour certaines substances le rein reste-t-il comme inerte? Pourquoi pour d'autres intervient-il par un processus sécrétoire complexe? Le fait de sélectionner ainsi les substances qu'il a à éliminer constitue déjà en lui-même une véritable manifestation de travail « intelligent » ; on ne saurait l'oublier.

Il serait inexact également de considérer que dans l'élimination par diffusion le rein est *inerte*. Le fait de laisser passer ces substances constitue déjà une manifestation d'activité. Le rein ne laisse pas passer toutes les substances; certaines pour Cushny sont retenues dans l'organisme et ne sont même pas éliminées par diffusion.

ÉLIMINATIONS PAR SÉCRÉTION

L'élimination par sécrétion se caractérise par ce fait que le rein élimine une substance dans l'urine à un degré de concentration différente de celui qu'elle présente dans le sang.

En général cette différence se chiffre par un taux plus élevé de cette substance dans l'urine que dans le sang; comme le fait remarquer Ambard « si la concentration permet de conclure à la sécrétion, inversement on ne peut pas dire qu'en l'absence de concentration, il y ait nécessairement absence de sécrétion. La concentration qui est une bonne caractéristique de la sécrétion, n'est cependant qu'une caractéristique contingente ».

I. — ÉTUDE COMPARATIVE DES CONCENTRATIONS DANS LE SANG ET L'URINE

Si nous jetons un regard sur les concentrations des différentes substances dans le sang et dans l'urine, nous constaterons immédiatement des différences notables. Il suffit de se reporter au tableau que nous avons donné, page 384.

La quantité respective d'eau et de solides totaux subit des modifications beaucoup plus considérables dans l'urine que dans le sang sous l'influence des changements de la diurèse ; lorsque l'eau est absorbée en très grande quantité, le taux des solides peut tomber dans l'urine à 1 p. 100 ; le phénomène inverse se produit lorsqu'on réduit la quantité d'eau ingérée ; il y a presque toujours assez d'eau cependant pour maintenir les solides en solution ; la principale exception, dans les conditions de vie normale, concerne l'urine d'herbivore (sels insolubles des terres alcalines).

La différence essentielle qui paraît exister entre la composition du sang et celle de l'urine réside dans ce fait que le sang renferme des protéines et des colloïdes en grande quantité, tandis que les substances solides de l'urine sont constituées presque exclusivement de sels et de petites molécules organiques.

La concentration moléculaire, c'est-à-dire le nombre total de molécules dans une quantité donnée de fluide est beaucoup plus élevée dans l'urine que dans le sang chez les individus normaux. Le point cryoscopique du sang est presque constamment $\Delta = -0{,}56$, alors que le Δ urinaire peut osciller de $-0{,}07$ à $-5°$, chiffres extrêmes.

Le rein *choisit* donc dans le sang certaines substances qu'il excrète à des taux différents de ceux existant dans le plasma. Certaines substances sont *retenues*, d'autres sont *excrétées*, d'autres enfin, normalement, sont *retenues* et ne sont *éliminées* que sous certaines circonstances que nous étudierons plus loin (lorsqu'elles atteignent anormalement dans le plasma un certain taux par exemple).

L'*urée* s'élève dans l'urine humaine à des taux qui dépassent rarement 4 à 5 p. 100, mais chez certains carnivores elle peut atteindre 10 à 15 p. 100.

L'*acide urique* est également concentré dans l'urine, mais l'étendue de cette concentration varie grandement ; elle est remarquable chez les oiseaux où elle atteint 0,01 p. 100 dans le plasma et acquiert dans l'urine une très haute concentration ; toute augmentation dans le volume de l'urine de l'oiseau est accompagnée d'une augmentation de la quantité totale d'acide urique excrété ; mais la quantité d'eau s'élevant beaucoup, le pourcentage urinaire tombe (Robertson).

La créatinine est également à un taux plus élevé dans l'urine et il semble que le rein la concentre plus intensément même que l'urée.

Le Na peut subir dans l'urine des modifications importantes tenant soit à la nourriture, soit à des états pathologiques ; il peut s'élever à 2 p. 100 ou

même disparaître complètement; il varie relativement peu dans le plasma.

Le *K* est concentré à travers son passage dans le rein à un taux varié, mais il est en général présent dans l'urine à un taux plus élevé que dans le plasma. Le rein paraît concentrer le K beaucoup plus régulièrement que le Na.

Le AzH^4 présente dans l'urine une concentration beaucoup plus élevée que dans le plasma; il semble que l'étendue de sa concentration n'est excédée seulement que par celle de l'urée et des sulfates; en réalité, nous avons vu que l'ammoniaque est sécrétée par le rein lui-même (chapitre v). Elle ne doit donc pas être comprise dans ce groupe.

Le *Ca* et le *Mg* ne présentent que de légères modifications de concentration : Cushny fait remarquer que la plus grande partie du Ca et du Mg du plasma étant liée aux protéines et autres colloïdes échappe au travail du rein.

L'ion *Cl*, de même que l'ion Na et souvent dans les mêmes conditions présente des variations de concentration très étendues dans l'urine : il peut s'élever de 2 ou 3 p. 100 ou tomber à 0. Cependant le taux de Cl dans l'urine ne peut être pris comme indiquant la quantité de Na présent, car une proportion variable de Cl est combinée avec K et comme l'excrétion de K diffère grandement de celle de Na, il est erroné d'exprimer les résultats de Cl en NaCl comme on le fait fréquemment.

Les *phosphates* et les *sulfates* sont concentrés dans l'urine dans des proportions assez semblables à celles de l'urée, mais de nouveaux travaux seraient à faire sur la question.

En résumé l'urée, les phosphates et les sulfates sont beaucoup plus concentrés dans l'urine que dans le plasma, l'acide urique et le K viennent ensuite. Quant à Na et Cl ils montrent des modifications relativement petites. Enfin le glucose et les colloïdes ne passent pas normalement dans l'urine (1).

II. — CONCENTRATION MAXIMA

La *concentration* d'une substance dans un solvant est la quantité de cette substance dissoute dans un volume déterminé du solvant; cette unité sera pour nous le *litre* (d'autres auteurs et principalement les Allemands donnent 100 cmc.).

Ambard a très justement fait remarquer que la concentration d'une substance dans l'urine, à un moment déterminé, dépendait de multiples contingences (eau ingérée, composition du régime, etc.).

Aussi a-t-il proposé avec Papin pour l'étude du fonctionnement rénal la concentration la plus forte sous laquelle le rein peut éliminer la substance en cause qu'il a dénommée *concentration maxima*.

Nous étudierons la concentration maxima :

1° *Isolément* pour chacun des corps renfermés dans l'urine, celle-ci étant hypothétiquement considérée comme renfermant ce seul corps;

(1) Certaines réserves sont à faire ici.

2° *Simultanément* pour les différents corps.

Nous verrons aussi l'influence réciproque que peuvent avoir l'une sur l'autre les diverses concentrations maxima.

A. — CONCENTRATION MAXIMA DE L'URÉE

TECHNIQUES DE RECHERCHE

1° ***Chez le chien.*** — Ambard et Papin utilisent la technique suivante (1) :

40 gr. de viande crue par kilogramme sont donnés au chien.

Eau à volonté. On la met dans un bocal cylindrique de verre d'une grande dimension et rempli seulement au tiers de sa hauteur (pour éviter les projections). Mettre au fond du bocal devant renfermer les urines du thymol ou du fluorure de sodium.

Prendre des chiens de 10 kgr. (pour que les erreurs résultant d'évaporation de l'urine se répartissent sur un volume d'urine assez considérable).

On analyse chaque jour l'urée urinaire et on constate qu'au bout d'un certain temps (quelques jours), les concentrations d'urée restent constantes.

Nous signalerons cependant que dans quelques cas, la concentration uréique subit de très grandes oscillations ; parfois, après être restée constante, elle fléchit tout à coup. Ambard explique ces faits de la façon suivante :

a) Le régime hypercarné provoque chez certains chiens de la diarrhée ; il suffit alors de cesser momentanément le régime carné et de remettre l'animal à la soupe puis de redonner ensuite le premier régime. En général mais non toujours, la concentration remonte à son taux primitif. Ambard émet l'hypothèse d'une néphrite causée par les troubles gastro-intestinaux, mais il ajoute qu'il s'agit là d'une hypothèse non démontrée ;

b) L'existence d'un diabète insipide empêche d'obtenir la concentration maxima par la technique précédente. Ambard propose de supprimer l'eau de boisson pendant quelques jours (on ne peut le faire sans danger chez certains sujets, surtout chez l'homme).

2° ***Chez l'homme.*** — Legueu, Ambard et Chabanier (2) ont proposé la technique suivante qui leur a donné d'excellents résultats :

Faire ingérer au sujet chaque jour le coagulum de 3 à 4 litres de lait débarrassé de son sérum et additionné de sucre. Du lait frais est mis à coaguler avec de la présure, puis jeté sur un linge fin. Le coagulum est additionné de sucre en poudre à raison de 30 à 40 gr. par litre de lait. On peut aromatiser à volonté avec de l'eau de fleurs d'oranger ou de la vanille. Le sujet ingère le coagulum sans boire pendant les deux premiers jours ; le troisième jour, on lui permet de boire de l'eau par petites gorgées à sa soif.

Au cours de ce régime la concentration maxima de l'urée est atteinte du

(1) *Arch. Necker*, t. I, fasc. 2, 1913.
(2) *Arch. int. Phys.*, VIII, 4 décembre 1909.

troisième au quatrième jour, exception faite pour les sujets œdématiés dont les œdèmes seraient en voie de résolution.

La concentration obtenue par cette technique est-elle bien la concentration maxima ?

Pour démontrer que la concentration obtenue est bien la concentration maxima Ambard a utilisé les moyens suivants :

1° On injecte à l'animal de l'urée ;

2° On prive le sujet de boisson et on accumule alors l'urée dans le sang ;

3° On augmente le régime carné.

Dans tous ces cas la concentration uréique de l'urine reste identique.

LOIS DE LA CONCENTRATION MAXIMA

Ces lois édictées par Ambard sont les suivantes :

1° La *concentration maxima de l'urée est indépendante des débits uréiques ;* autrement dit la concentration maxima de l'urée est indépendante de la quantité d'urée éliminée.

Cette loi ne peut être considérée comme exacte que dans les sécrétions rénales qui s'opèrent dans les conditions habituelles, chez les sujets sains.

Le sujet ne change pas sa concentration maxima lorsqu'on réduit sa sécrétion uréique à l'extrême, ou qu'on la porte à un très fort débit ; il est aisé de démontrer ce fait en augmentant le régime azoté ; il suffit de donner au sujet une certaine quantité d'urée à ingérer, on ne peut par contre augmenter considérablement la quantité de viande sans provoquer de la diarrhée, et consécutivement, des troubles rénaux. Il est plus difficile de réduire à l'extrême le débit uréique ; si on met le sujet à la diète hydrique pure ou si on lui donne un régime peu azoté mais riche en H de C et en graisse, la quantité d'eau excrétée augmente. Ambard conclut qu'il « nous a été impossible avec des régimes de viande inférieurs à 20 gr. par jour, d'obtenir des concentrations maxima, sauf chez quelques chiens présentant des concentrations maxima très faibles ».

Si on impose au rein des débits uréiques *excessifs*, on voit *survenir un nouveau phénomène ; la concentration maxima fléchit* (1).

Ambard pour réaliser ces débits excessifs a observé qu'il fallait donner de l'eau salée et il a constaté que, pour le rein, le moyen de débiter l'urée en très grandes quantités, était d'abaisser la concentration à laquelle il l'émet. Le tableau suivant, résultant d'expériences diverses, montre dans quelles proportions énormes le rein peut accroître son débit uréique, à la condition d'abaisser sa concentration urinaire.

(1) *J. Phys. et Path. gén.*, mars 1910.

Concentration de l'urée de l'urine p. 1.000	Quantité d'urée éliminée à raison de 24 h. par kilogr. de chien.
—	—
32,6	45
36	38,2
46,1	21,0
56	13,5
72	9
80	8,2
86	6,8
89,6	6

Il résulte de ces faits :

1° Que le débit uréique augmente plus vite que ne décroît la concentration urinaire ;

2° Que le rapport le plus rapproché entre les débits uréiques et les concentrations infra-maximales est voisin d'un rapport au carré. Ambard en déduit cette loi nouvelle.

Aux concentrations non maximales, les débits sont inversement proportionnelles au carré des inverses des concentrations urinaires.

Cette loi se vérifie aisément pour des concentrations sub-limites qui ne sont pas trop faibles; elle est facile à vérifier pour les débits variant de 1 à 4; mais comme le fait remarqner Ambard, elle n'a qu'un intérêt théorique et expérimental et en pratique ordinaire; elle ne joue guère;

2° La *concentration maxima de l'urée est indépendante des autres substances, simultanément sécrétées dans l'urine.*

Cette loi édictée par Ambard est pour lui d'une importance capitale, nous verrons qu'elle n'est pas admise par tous les auteurs.

On peut dire approximativement que l'urée et les chlorures représentent à eux deux les trois quarts de la concentration moléculaire de l'urine ; l'urée a elle seule représente les 2/3 de la concentration moléculaire totale.

Il était donc tout indiqué d'étudier l'influence de l'absorption de Nacl sur la concentration maxima de l'urée; on pouvait, des résultats obtenus, tirer des conclusions générales pour les autres substances (avec ici des probabilités mais non des certitudes).

Ambard a donc recherché si les concentrations uréiques maxima étaient influencées par une élévation des taux d'excrétion de NaCl. Il a d'abord pratiqué chez un chien dont la concentration maxima uréique était de 80 p. 1.000 des injections sous-cutanées de NaCl ; il faisait ainsi monter l'excrétion des chlorures sans modifier la concentration uréique ; mais l'excrétion chlorurée restait faible 7.17 p. 1.000. Il utilisa alors une autre technique qui consistait à faire ingérer au chien par la sonde une solution saline de NaCl en trèspetite, quantité (environ 0 gr. 50 à 1 gr. de NaCl par kgr.) et de ne laisser boire, au chien que de l'eau salée à 40 p. 1.000. Il a obenu ainsi une concentration de Cl de près de 24 p. 1.000 dans l'urine. « Or dans ces conditions la concentration maxima de l'urée qui était un peu supérieure à 80 p. 1.000 n'était

pas modifiée. » Ambard en conclut que ce résultat met donc hors de toute contestation l'indépendance des concentrations de l'urée et des NaCl.

Ambard insiste sur ce fait que « les considérations précédentes ne s'appliquent que dans le cas précis où la sécrétion d'une substance déterminée ne commande pas directement une polyurie rendant impossible le maintien de la concentration maxima d'une autre substance. Quand, par exemple chez un chien, il provoquait une polyurie par injection surabondante de sel, la concentration uréique s'abaissait et il ne pouvait en être autrement. »

Ambard étudie ensuite l'influence de l'excrétion du sucre.

Il fait remarquer qu'on trouve dans la littérature des concentrations simultanées très élevées de l'urée et du sucre chez les diabétiques et les chiens dépancréatés. Lui-même, chez une femme dont la concentration maxima uréique était de 36 p. 1.000, a pu, par la phlorizine, faire apparaître 25 p. 1.000 de glucose dans les urines sans faire varier sensiblement la concentration de l'urée.

En s'appuyant sur les faits précédents, Ambard considère comme démontrée cette loi capitale de l'indépendance des concentrations maxima :

« Le pouvoir concentrateur du rein n'est pas une activité globale portant sur l'ensemble des substances qu'il sécrète ; le rein applique à l'excrétion de chaque substance une activité de concentration spéciale qu'il ne saurait faire passer d'une substance à une autre. Lorsque le rein a épuisé par exemple sa capacité de concentrer l'urée à 90 p. 1.000, il pourra en même temps concentrer Cl à 3, 8, 15 p. 1.000 sans que la concentration uréique en soit influencée. C'est, si l'on veut, pour les concentrations urinaires une loi analogue à la loi de Dalton pour les gaz, d'après laquelle dans une enceinte fermée où se trouvent plusieurs gaz, la tension de chaque gaz est indépendante des autres gaz simultanément présents. »

Objections à la théorie de l'indépendance des concentrations maxima. — Chaussin (1) a attaqué vivement cette loi de l'indépendance des concentrations maxima, il conclut à un antagonisme de concentration entre les principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores.

Les objections qu'il fournit sont de très inégale valeur.

Première objection. — « Chez le chien normal, écrit Chaussin, nous avons vu qu'après avoir fixé à 15 p. 1.000 la concentration maxima de NaCl chez le chien normal, Ambard a ensuite trouvé 40 p. 1.000 chez un chien dont la concentration maxima de l'urée était de 80 p. 1.000 ; la concentration maxima de l'urée chez le chien normal étant de 125 p. 1.000. »

Il y a là une erreur de texte ; Ambard tout d'abord, comme nous le verrons plus loin, a étudié non la concentration maxima du NaCl, mais de Cl. D'autre part il n'a jamais observé le chiffre de 40 p. 1.000 mais de 24 p. 1.000.

Enfin Ambard insiste sur ce point que la concentration maxima du Cl est difficile à établir, nous verrons plus loin pourquoi.

(1) *Thèse*, 1920, Fac. Sciences.

Ces chiffres rectifiés, il subsiste cette objection que ses animaux n'étaient pas à leur concentration maxima ; le fait pouvait parfaitement provenir de ce que leur rein n'était pas normal. Le fait qu'il a voulu démontrer et qu'il semble avoir démontré c'est que la concentration de l'urée pouvait rester à un taux identique et élevé dans l'urine alors que l'excrétion chlorurée se modifiait dans un sens ou dans l'autre.

Deuxième objection. — Ambard, écrit Chaussin, a successivement émis ces deux idées : la première c'est qu'il existait, comme l'a montré Widal avec ses élèves une dissociation fonctionnelle très accusée en pathologie rénale pour l'élimination de NaCl et de l'urée ; la seconde c'est que l'isotonie des concentrations maxima se conserve lorsque le rein s'altère (Ambard et A. Weil). Chaussin voit dans ces deux idées une certaine contradiction.

Nous verrons plus loin en réalité qu'il n'en est rien, lorsque nous étudierons la question des seuils ; nous verrons que les éliminations de certaines substances à seuils comme le NaCl peuvent être troublées alors que la concentration maxima n'est pas touchée ; il existe simplement un trouble dans la mobilité des seuils (néphrite hydropigène). Il ne faut pas confondre, comme paraît le faire Chaussin, les modifications des seuils et celles des concentrations maxima.

Troisième objection. — Si on étudie les urines émises de façon fractionnée durant la période de 24 heures, on constate que :

a) Le débit urinaire est moindre pendant la nuit que pendant le jour (fait déjà signalé autrefois par Gley et Richet) ;

b) La concentration des chlorures et leur débit sont beaucoup plus faibles pendant la nuit que pendant le jour ;

c) Aux *faibles concentrations nocturnes* des chlorures *semblent correspondre de fortes concentrations de l'urée ;* il existerait un véritable antagonisme de concentration *entre l'urée et les chlorures.* Chaussin a successivement étudié le mode d'élimination de l'urée et des chlorures dans les urines fractionnées en se soumettant lui-même à des régimes très différents (régime azoté moyen, régime hypoazoté ; régime hyperazoté ; il faisait varier au cours de ces différents régimes la quantité d'eau ingérée, la quantité de NaCl) ; malheureusement ces temps d'observation étaient *trop courts* et les modifications de régime portaient sur des laps de temps beaucoup *trop limités*, en sorte que les résultats obtenus dans les urines pouvaient parfaitement être influencés par les régimes précédents.

Chaussin étudiait d'une part la concentration respective dans chaque échantillon de l'urée, des chlorures, la concentration globale (point cryoscopique), le rapport $\frac{\text{urée}}{\text{chlorures}}$ et enfin ce qu'il dénommait l'*écart-concentration ;* c'est-à-dire la différence qui existait entre la concentration la plus faible et la concentration la plus forte pendant la même période de 24 heures.

Dans ces différents régimes, si on ingère de *faibles* doses de sel, on constate ce fait d'ordre général : une forte concentration le jour et une faible concentration la nuit pour les chlorures, donc un *écart-concentration élevé.* Si

on *augmente la dose* de NaCl ingéré, les concentrations croissent pendant le jour et pendant la nuit, mais plus la nuit que le jour, il en résulte que l'*écart-concentration diminue*. Si l'ingestion de NaCl est *très élevée*, on arrive à une concentration urinaire de NaCl de 25 gr. qui paraît être la *concentration-limite*, car elle paraît bien ne pouvoir être dépassée et l'écart-concentration tend progressivement vers O ; la concentration paraissait rester identique dans toutes les émissions.

Si on étudie maintenant la concentration uréique, on constaterait qu'en régime hypochloruré, lorsque l'écart-concentration des chlorures est grand, celui de l'urée l'est également et varie en sens inverse ; à mesure qu'on augmente la dose de NaCl ingérée, l'écart-concentration de l'urée diminue et lorsqu'on atteint la concentration-limite des chlorures avec l'élimination à taux constant, on tend également à une élimination à taux constant pour l'urée.

En réalité la somme de ($\delta u + \delta Cl$) varie peu malgré les variations de δu et δCl (1).

Chaussin conclut qu'il existe une *concentration globale maxima dans l'urine;* celle-ci correspondrait à une valeur calculée pour $\delta u + \delta Cl = -2°,2$ environ, et comme l'urée et les chlorures représentent environ les trois quarts de la concentration moléculaire totale de l'urine, la concentration globale maxima serait de — 3°.

Pour réaliser la concentration maxima des chlorures, il faudra se mettre au régime hypoazoté, et pour la détermination de la concentration maxima de l'urée en régime hypochloruré ;

Chaussin a étendu ses recherches aux herbivores : chez ces derniers l'élaboration de la nourriture végétale fait apparaître dans l'urine une quantité de carbonates alcalins, principalement de CO^3KH, qui se trouvent dans une proportion tout à fait comparable à celle des chlorures dans l'urine humaine ; les chlorures deviennent dans l'urine des herbivores des éléments de second plan ; Chaussin a recherché dès lors les variations réciproques des concentrations de l'urée d'une part, des carbonates alcalins et des sels qui par calcination se transforment en carbonates alcalins de l'autre ; en faisant varier l'alimentation il a observé des variations antagonistes de concentration entre l'urée d'une part et le global alcalin de l'autre, les variations se faisant suivant un rythme dont la période est d'environ trois jours.

Chaussin conclut qu'Ambard n'a jamais réalisé simultanément les concentrations maxima de l'urée et des chlorures chez le chien « et cette réalisa-

(1) δu représentant le point cryoscopique d'une solution dans l'eau qui contiendrait la même quantité d'urée que l'urine, de même pour δCl :

$$\delta u = 18,5 \times \frac{p}{6}$$

$$\delta Cl = 18,5 \times \frac{p' \times K}{58,5}$$

p et p' représentant les concentrations pour 100 de l'urée et des chlorures ; 60 et 58,5 sont les poids moléculaires respectifs de l'urée et des chlorures et 18,5 un coefficient. K également un coefficient qui intervient pour les chlorures en raison de leur dissociation électrolytique.

tion eût-elle été obtenue qu'elle n'aurait pas établi que chaque substance passait comme si elle était seule ».

Nous ne saurions souscrire à des conclusions aussi péremptoires; les expériences de Chaussin manquent par bien des points d'une précision et d'une netteté qui sont indispensables pour émettre une pareille négation. D'autre part, les doses excessives de NaCl provoquent, comme l'a montré Ambard, une véritable néphrite et une chute de la concentration maxima uréique; d'autre part, la production de polyurie dans certains cas modifie la valeur de ces résultats, fait sur lequel a insisté Ambard. Nous avons déjà noté la brièveté des périodes d'observations de Chaussin, en sorte que l'influence des régimes sur la sécrétion de l'urine pouvait aisément chevaucher. Enfin ces expériences ont porté sur un seul individu, toujours le même, et elles sont loin d'entraîner la conviction. L'existence chez un individu à régime déterminé d'un certain antagonisme apparent entre la concentration chlorurée du jour et la concentration uréique de la nuit n'a en soi rien de contraire à la théorie de l'indépendance des concentrations.

Si on peut objecter à Ambard qu'il n'a peut-être pas absolument obtenu les concentrations maxima chez ses animaux d'expérience (ce qui n'est pas prouvé, les reins de ses animaux pouvant être anormaux) et si on peut regretter qu'il n'ait pas fourni dans ses publications un plus grand nombre d'expériences, on peut faire à Chaussin à plus forte raison cette critique capitale de juger sur les résultats obtenus par l'observation d'un seul sujet; nous lui objecterons également que ses observations portent sur NaCl et qu'il eût été plus correct de les faire porter sur Cl.

Nous ne saurions oublier que ces expériences sont longues, délicates et qu'il est plus facile de critiquer que d'expérimenter.

A notre avis, les *lois d'Ambard subsistent malgré les objections de Chaussin*, elles demanderaient simplement de plus complètes vérifications. Toute la question porte sur l'*indépendance des concentrations*. Doit-on admettre que le rein puisse concentrer indépendamment les différentes substances comme le veut Ambard, ou que ces substances influent toujours l'une sur l'autre en ce qui concerne leur concentration dans l'urine, comme le veulent Cushny, Kummer, etc.

Le fait de constater des variations en sens inverse des deux concentrations n'indique pas que ces variations soient indispensables. Du reste, Ambard n'a-t-il pas lui-même constaté que pour accroître son débit uréique, le rein abaisse sa concentration urinaire, or cet abaissement est obtenu en donnant de l'eau salée.

Que les concentrations de NaCl et de l'urée puissent influer l'une sur l'autre, il semble difficile de ne pas l'admettre, mais qu'elles influent nécessairement et obligatoirement et qu'il n'existe pas de concentration maxima propre à chacune de ces deux substances, c'est ce qui n'est pas démontré. Nous reviendrons sur ce point.

3° *La concentration maxima de l'urée est indépendante de la quantité du parenchyme rénal.*

Bradford (1) et d'autres auteurs ont soutenu que la réduction du parenchyme rénal abaissait la concentration urinaire. Ambard et Papin en ligaturant les artères de la moitié d'un rein (2) et en supprimant ainsi une partie du parenchyme rénal, ou en pratiquant la néphrectomie unilatérale ont démontré que la concentration maxima ne change pas (en dehors d'une variation temporaire de quelques jours, 2 à 3 jours environ). Même constatation peut être faite après la néphrectomie chez l'homme.

Ambard admet également que cette concentration maxima est indépendante du *système nerveux* extra-rénal.

4° *La concentration maxima de l'urée est fonction de la qualité du parenchyme rénal.*

Le pouvoir de concentrer est une des fonctions importantes du rein; Guyon, Albarran, Legueu ont depuis longtemps insisté sur ce fait que les sujets atteints de lésions rénales accusées émettent des urines peu concentrées. La faible teneur en principes divers des urines des néphritiques chroniques, leur faible densité, est un caractère qui a été reconnu depuis fort longtemps; ces urines sont souvent des urines polyuriques, ce qui peut être au point de vue de l'étude de la concentration maxima une cause d'erreur. Legueu, Ambard, Papin, Heitz-Boyer, Moreno ont étudié systématiquement chez l'homme et l'animal la concentration maxima de l'urée en fonction de l'état du rein.

a) La concentration maxima s'abaisse à la suite de lésions expérimentales du rein (Ambard, Papin, A. Weill);

b) L'abaissement de la concentration maxima coïncide en général avec d'autres troubles fonctionnels du rein (abaissement de la constante par exemple) (Ambard).

Chien :

Concentration maxima	100	88	79	70
Constante uréo-sécrétoire	0,031	0,041	0,047	0,049

Hommes :

Concentration maxima.	Azotémie.	Constante uréo-sécrétoire.
—	—	—
56	0,35	0,065
56	0,37	0,07
42	0,31	0,025
32	0,65	0,140
29	0,64	0,166
20	0,87	0,218
17	0,82	0,218
11	2,50	1

c) L'abaissement de la concentration maxima coïncide avec des lésions histologiques du rein.

(1) *J. of. physiol.*, XXIII, p. 445, 1889.

(2) Dans ce cas, nous pensons contrairement à Ambard, que le rein non ligaturé peut se trouver lésé. (Voir plus loin.)

Ambard, A. Mayer, Rathery, Schaeffer ont constaté que la diminution de la concentration maxima, les altérations cytologiques, les modifications de la composition chimique du tissu rénal variaient ensemble et dans le même sens.

Chez un certain nombre de chiens sains ou spontanément néphritiques ils ont recherché la concentration maxima en urée de l'urine, la constante lipocytique (teneur en eau p. 1.000, pourcentage du P pour 100 gram. frais) et les lésions histologiques.

Concentration maxima et poids du rein. — On ne constate aucun rapport entre ces deux facteurs.

Concentration maxima et état cytologique. — Dans les cas où la capacité fonctionnelle est extrêmement diminuée, on trouve en général de graves lésions histologiques. Dans les cas où l'atteinte est moyenne, les lésions paraissent au premier abord peu marquées; on s'aperçoit cependant aisément qu'un grand nombre de tubes présentent des lésions cytologiques, lésions qu'on ne peut déceler sur les reins d'autopsie recueillis après la mort et profondément altérés de ce fait.

Concentration maxima et composition chimique du tissu rénal. — A l'état normal la composition chimique du tissu rénal varie peu; par exemple, la teneur en phosphore lié aux lipoïdes oscille peu autour d'une valeur (constante lipocytique). Dans les cas où l'état fonctionnel du rein est très mauvais (concentration maxima très abaissée) la teneur en phosphore lié aux lipoïdes est toujours de beaucoup inférieure à la normale. Dans les cas où l'altération fonctionnelle est moins forte on trouve une diminution moins considérable.

On peut donc dire qu'il existe un parallélisme entre l'état de la concentration maxima, la structure histologique et la composition chimique du tissu rénal.

VALEUR NORMALE DE LA CONCENTRATION MAXIMA DE L'URÉE

Chez l'homme sain, la concentration maxima paraît être de 56 p. 1.000.
Chez le chien, la concentration maxima est au voisinage de 120 p. 1.000.
Chez le chat, Cushny donne le chiffre de 150 p. 1.000.

B. — *CONCENTRATIONS MAXIMA DES AUTRES SUBSTANCES QUE L'URÉE*

Nous sommes obligés de reconnaître que les documents ici manquent presque complètement et une des objections qu'on peut faire à la théorie d'Ambard sur les concentrations maxima c'est qu'elle est basée presque exclusivement sur l'étude de l'urée.

La concentration de certaines substances comme Cl, comme le glucose ne peut se juger en comparant simplement le taux de la substance dans le sang

et ce même taux dans l'urine; un nouvel élément intervient ici, c'est le *seuil*. Ambard estime que seul le chiffre représentant l'*excès sur le seuil* doit entrer en ligne de compte pour apprécier le travail de concentration du rein; dans cette façon d'envisager les choses, le rein concentrerait toujours ces substances même dans le cas où celles-ci seraient en quantité plus basse dans l'urine que dans le sang. Nous reparlerons plus loin de cette question des seuils.

Nous parlons ici non de NaCl mais de Cl; nous considérons avec Ambard la sécrétion au point de vue ionique et non pas moléculaire.

Concentration maxima du chlore. — Ambard fait remarquer l'extrême difficulté de la recherche expérimentale de cette concentration; en effet, pour l'obtenir, il faudrait une élévation du taux de Cl dans le sang tellement forte qu'elle déterminerait des troubles de l'organisme; mais dans ce cas il ne s'agirait plus d'un phénomène physiologique et on ne pourrait appeler cette concentration urinaire : concentration maxima.

Ambard après avoir admis que chez l'animal cette concentration était de 9 p. 1.000 put obtenir des concentrations plus élevées 24 p. 1.000 (il faisait ingérer au chien une solution concentrée de NaCl et l'empêchait de boire).

Chez l'homme il ne donne pas de chiffre de concentration maxima et admet qu'une concentration de 10 à 11 p. 1.000 est fréquente et qu'on peut même constater une concentration de 13 à 14 p. 1.000.

Chaussin dans ses expériences sur l'homme admet comme chiffre de concentration maxima celui de 24 p. 1.000 de NaCl chiffre voisin de celui trouvé par Ambard, Ambard donne le chiffre de Cl 13 à 14 p. 1.000, Chaussin le chiffre en NaCl 24 p. 1.000 ce qui fait en Cl 14, 6 p. 1.000 environ.

Concentration maxima du glucose. — Les seules observations notées par Ambard sont celles de Bouchardat qui a trouvé chez l'homme une concentration urinaire de glucose de 143 p. 1000. Cushny donne les chiffres de plus de 10 p. 100 chez l'homme et 8,5 p. 100 chez le chien; la concentration maxima chez ce dernier serait nettement plus basse que chez l'homme.

Rapport des concentrations maxima entre elles. — Ambard est ici très prudent, car tout en admettant que l'acte de concentrer est individuel pour chaque substance il écrit :

« La pénurie de nos documeuts sur les concentrations maxima des diverses substances ne nous permet pas de nous prononcer d'une manière ferme sur leurs rapports. » Il fait remarquer simplement que les concentrations maxima de l'urée 50 p. 1.000, et du glucose 143 p. 1.000 paraissent être isotoniques; il en conclut que les concentrations maxima sont isotoniques.

Nous ne reviendrons pas ici sur la discussion que nous avons longuement exposée à l'étude de la concentration uréique touchant l'indépendance des concentrations maxima.

Ces limites de concentration paraissent être fixées, pour Cushny, par l'énergie que le rein peut apporter à agir contre la pression osmotique.

Or cette énergie est remarquablement élevée, 10 p. 100 d'urée opposent

une résistance correspondant à une pression de 35 atmosphères). (Cushny).

L'existence d'une concentration maxima, c'est-à-dire d'un pourcentage de substance que le rein ne peut dépasser pour l'éliminer exige également par conséquent qu'on envisage ce qu'Ambard appelle le volume *urinaire minimum obligatoire*, qui sera le plus petit volume urinaire nécessaire à l'excrétion des substances solides. Ce volume obligatoire ne se retrouve pas chez le sujet normal au régime ordinaire; ce dernier n'excrète aucune de ces substances à leur concentration maxima; le volume urinaire dit normal ne représente donc qu'un *volume fortuit* en rapport avec le régime ingéré.

Cushny (1) explique la concentration maxima d'une substance déterminée par le taux de concentration maxima de cette substance dans les tubes permettant à ceux-ci de réabsorber l'eau. D'après cette théorie, les concentrations maxima cessent d'être indépendantes les unes des autres, car la présence d'autres substances dans le liquide des tubes modifie la tension osmotique et influe nécessairement sur les facultés d'absorption des cellules tubulaires. Toute la théorie sécrétoire de Cushny est fondée sur ce principe. Nous devons cependant faire remarquer qu'il existe pour chaque substance un degré de capacité de réabsorption maxima qui est différent pour chacune d'elles et ces capacités paraissent être indépendantes les unes des autres. Cushny admet donc des concentrations maxima théoriquement indépendantes tout en reconnaissant qu'elles peuvent influer l'une sur l'autre. Il semble y avoir là une certaine contradiction.

III. — DÉBITS

Lorsqu'on étudie la concentration d'une substance dans l'urine on cherche à quel *taux de dilution* le rein excrète cette substance.

Lorsqu'on étudie le débit de cette substance dans l'urine, on cherche à établir la *quantité* de cette substance que le rein excrète dans un temps donné.

Définition du débit, — Le débit est donc : la *quantité en poids de cette substance éliminée en un temps donné.*

Choix d'une unité horaire. - La définition du débit exige donc le choix d'une unité, et cette unité doit être toujours la même afin que les mesures soient comparatives : l'unité choisie a été *24 heures.*

Le choix de cette unité a une grosse importance, nous verrons plus loin qu'elle se heurte à certaines difficultés expérimentales. Nous verrons que l'étude des débits doit être envisagée, pour être correctement observée, au cours d'une diurèse assez courte, quelques minutes à 2 heures au plus, et parfois au cours de temps variables. Afin de rendre tous ces résultats comparables, Ambard a proposé de recalculer les débits observés pour l'unité

(1) *The Secretion of the urine*, 1917, 1926.

type toujours la même, celle de 24 heures. Si en 1 heure par exemple le débit a été de 4 gr. On supposera qu'en 24 heures il sera de $4 \times 24 = 96$ gr.

Seuils. — On doit distinguer deux classes différentes de substances en ce qui concerne leur élimination par le rein.

1re classe. — Cette classe comprend pour Ambard l'urée, les sulfates, les substances colorantes et excrémentitielles, le bleu de méthylène, les médicaments en général.

Toutes ces substances sont excrétées dans l'urine aussi longtemps *qu'il en existe* dans le sang. Plus le sang en contient, plus la sécrétion rénale en renferme. Ambard fait remarquer qu'il s'agissait là de substances excrémentitielles, inutiles et même nuisibles à l'organisme.

On ne peut prouver le fait directement pour l'urée qui est constamment remplacée dans le sang; mais on a pu le démontrer pour d'autres substances. Michaelis et Matz (1) ont montré que la quantité d'acide borique dans l'urine dépend de la concentration dans le plasma; Anten pour l'iodure a montré également que la quantité dans les tissus détermine la quantité dans l'urine.

2e classe. — Cette classe comprend le Cl, le Na, le glucose, et peut-être l'acide urique qui contrairement à ce qu'on pensait autrefois ne serait pas une substance excrémentitielle. D'une façon générale les diverses substances qui sont utiles à la vie cellulaire, rentrent dans cette catégorie. Ambard les opposait aux précédentes de nature excrémentitielle et inutiles à la vie cellulaire; les substances ne sont excrétées dans l'urine que lorsqu'elles atteignent un certain taux dans le plasma; si ce dernier n'est pas atteint, on ne les retrouve pas dans les urines.

Ce taux au delà duquel les substances commencent à être excrétées et au-dessous duquel elles cessent de l'être constituent à ce qu'on a dénommé le seuil.

Cl. Bernard avait constaté le fait pour le glucose, Magnus le retrouve pour le chlorure de sodium. Cette notion de seuil a été reprise par Ambard et André Weill qui en ont fait une étude approfondie.

Cushny propose pour l'étude des débits la formule suivante :

$$\frac{\text{C. Sang} - \text{T}}{\text{C. Urine}} = \text{K}.$$

C. Sang représente la concentration dans le sang;
C. urine — — urine;
T représente la valeur du seuil;
K — une constante.

Dans cette formule $T = 0$ lorsqu'il s'agit de substances sans seuil, et se réduit à :

$$\frac{\text{C. Sang}}{\text{C. Urine}} = \text{K}.$$

Il nous reste maintenant à examiner quelle est cette constante, par quelles lois elle est régie.

(1) *Biochem. Zeitschr.*, 4, p. 542, et 5, p. 1 1907.

1°. — DÉBITS DES SUBSTANCES SANS SEUIL

A. — Débit de l'urée.

Ambard fait remarquer que presque tous les physiologistes ont comparé entre eux non les débits, mais les concentrations de l'urée dans l'urine avec la concentration dans le sang.

Il a entrepris l'étude systématique du débit de l'urée, soit seul soit en collaboration avec Moreno (1) et André Weill. Hallion, Carrion et Guillaumin, Chabanier ont vérifié de leur côté les données émises par Ambard.

Techniques de recherche.

Le problème à résoudre paraît fort simple ; il est en réalité très complexe. Nous allons tout d'abord indiquer certaines difficultés expérimentales et bien établir la techniqne.

Durée de la période d'observation. — Il faudra comparer l'urée du sang et l'urée de l'urine *au même moment ;* et ceci constitue déjà la première difficulté.

L'urée du sang n'est pas à un taux invariable pendant la période des 24 heures, il ne faudra donc pas se contenter de doser l'urée du sang à un moment quelconque de la journée et de comparer cette azotémie avec les urines recueillies pendant 24 heures ; l'urée des urines varie beaucoup d'une heure à l'autre de la journée; nous avons vu (p. 143 et 144), même qu'elle variait pour un même rein dans des limites encore plus étroites (2). Il faudra donc choisir une période de temps limitée à 1 heure environ pendant laquelle on recueillera les urines et on pratiquera la prise de sang. Il faudra bien choisir cette période afin que pendant l'heure les variations soient peu considérables. On sait que le matin par exemple 2 heures après le petit déjeuner, la diurèse reste à peu près uniforme (volume et concentration).

Pour ramener à 24 heures le volume excrété (afin de permettre des comparaisons), il suffira d'employer le petit artifice que nous avons déjà signalé, et de multiplier le volume émis pendant 1 heure par 24. Sans doute nous n'aurons pas ainsi le débit réel total des 24 heures du sujet, mais peu importe, puisque ce que nous cherchons c'est à établir un rapport entre sang et urines dans un temps donné.

2° ***Recueil de l'urine.*** — Il faudra recueillir la totalité des urines émises pendant l'*heure* où se pratiquera l'observation : la difficulté consiste à n'en recueillir ni *plus* ni *moins.*

Chez le chien ce recueil est d'une *extrême difficulté.*

On ne pourra se baser que sur de petites quantités d'urine.

(1) *Soc. biol.* 1910 ; *Semaine méd.*, 1911.

(2) Cette variabilité dans la sécrétion des deux reins vient encore compliquer le problème. Nous notons le fait sans y insister.

Or la moindre perte d'urine sera multipliée à l'extrême ; il en sera de même si on a une erreur en excès. Il est très difficile d'autre part *de vider complètement* la vessie d'un chien ; Ambard insiste avec juste raison sur ce fait ; nous l'avons à maintes reprises, constaté, le simple sondage est notoirement insuffisant ; il reste très fréquemment de l'urine dans la vessie d'un chien que l'on vient de sonder (nous avons pu nous en assurer fréquemment en ouvrant l'abdomen de suite après un sondage). Nous avons utilisé l'aspiration par la pompe à vide ; on obtient ainsi souvent l'évacuation complète. Malheureusement le fait n'est *pas constant* et on ne peut jamais affirmer que l'évacuation soit complète ; de plus le vide a l'inconvénient de provoquer parfois de petites hématuries.

Nous avons tenté de faire des lavages vésicaux, ainsi que le conseille Ambard, et de doser la quantité d'urée qui existe dans l'eau de lavage. Or malgré des lavages nombreux, répétés, jamais nous ne sommes arrivés à n'avoir pas un dégagement par l'hypobromite dans l'eau de lavage.

Cette difficulté réelle pour avoir le volume de l'urine se retrouve chez l'homme ; jamais nous ne serons certains que la vessie est vide surtout chez quelques sujets (prostatiques, rétentionnistes).

A notre avis, ce simple recueil de l'urine, constitue une des plus grosses diffiultés à surmonter et enlève beaucoup de valeur à de multiples expériences insuffisamment surveillées.

Le sondage est du reste une méthode critiquable, car du fait même d'introduire dans la vessie une sonde, on peut déterminer des modifications non négligeables dans la sécrétion rénale.

3° ***Dosage de l'urée urinaire.*** — Le dosage doit porter sur 5 cmc. d'urine diluée à 1/10 ou à 1/20 si l'urine est très concentrée. On pratiquera le dosage de l'urée sanguine, soit avec l'uréase (Addis et Watanabe), soit avec le xanthydrol, soit avec l'hypobromite de soude. Le xanthydrol ne dosé que l'urée, l'hypobromite dose l'urée et autres choses. Lorsqu'on dose par l'hypobromite, il faudra défalquer l'azote équivalent à l'ammoniaque urinaire (dosée par la formol-titration) ; celle-ci dosant à la fois les acides aminés et l'ammoniaque et l'azote aminé n'étant pas mis en liberté par le réactif bromé, il y aurait encore là une cause d'erreur ; Lematte pour y remédier propose de déféquer l'urine par l'acide phosphotungstique et le chlorure de magnésium. Par ce procédé, on écarterait de l'urine l'ammoniaque et les acides aminés. En réalité, comme l'a montré Ambard, ces causes d'erreur sont infimes, et à moins de vouloir faire des expériences types, la non-déduction de l'azote ammoniacal après dosage par l'hypobromite ne donnerait que des erreurs négligeables.

4° ***Recueil du sang et dosage de l'urée.***

On opérera sur 10 cmc. de sérum au moins. On pourra utiliser soit la méthode à l'hypobromite, soit celle au xanthydrol. Dans ce dernier cas la pesée de précision est indispensable.

Comment poser l'étude du problème ? — Le débit de l'urée D rapporté à 24 heures dépend de deux facteurs distincts : d'une part, la concentration de l'urée dans le sang Ur et d'autre part la concentration de l'urée dans l'urine C.

Ambard a étudié successivement :

1° Le rôle de Ur sur D, en faisant abstraction du rôle de C ;

2° Le rôle de C par rapport à D en faisant abstraction de Ur.

Pour faire abstraction de C et de Ur il fallait les rendre constants dans ces deux types d'expériences ;

3° Il suffisait alors, après avoir établi séparément les rôles respectifs de Ur et de C, d'étudier les variations du débit avec variations des trois facteurs D, Ur et C.

Cette étude expérimentale était ainsi très correctement posée par Ambard.

Lois d'Ambard.

Première loi. — **Lorsque le rein débite l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration dans le sang.**

Pour obtenir une concentration uréique C urinaire constante, il faut opérer par tâtonnements et en pratiquant une réglementation des boissons (chez le chien, soumis au régime carné, l'urée est émise à une concentration maxima qui est constante).

Pour obtenir une concentration uréique variable dans le sang Ur, il faut opérer sur des sujets d'abord à jeun, puis après un repas copieux additionné d'un peu d'urée.

Si avec une concentration sanguine Ur de 0,25 p. 1.000, le débit est de 10 gr., avec une azotémie Ur de 0,50, c'est-à-dire 2 fois plus forte, le débit tera de 40, c'est-à-dire 4 fois plus fort et avec une azotémie de 0,75 le débit sera de 90, c'est-à-dire 9 fois plus fort.

Les azotémies étant entre elles comme 1, 2 et 3, les débits seront respecsivement $1^2 = 1$, $2^2 = 4$, $3^2 = 9$, que multiplie le facteur constant 10.

En divisant le carré des azotémies par les débits, on a $\frac{1}{1}, \frac{4}{4}, \frac{9}{9}$, c'est-à-dire un rapport constant, et on a aussi le même rapport constant en divisant les azotémies par les *racines carrées des débits :*

$$\frac{\text{Ur}}{\sqrt{\text{D}}} \qquad \frac{1}{\sqrt{1}} = 1. \qquad \frac{2}{\sqrt{4}} = 1. \qquad \frac{3}{\sqrt{9}} = 1.$$

2e *Loi.* — **Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang Ur et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables C, le débit de l'urée D est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.**

Grâce à cette seconde loi, on pourra toujours, sachant quel a été le débit à la concentration qui s'est trouvée réalisée dans l'expérience, connaître par le calcul quel eût été le débit à une concentration quelconque arbitrairement choisie. De cette façon, tous les débits obtenus, en fait, aux concentrations les plus diverses, deviennent comparables entre eux... Pour la pratique, Ambard a adopté comme *concentration arbitraire étalon* de l'urine, les concentrations de 25 p. 1.000.

Le calcul du débit à la concentration étalon ou D 25 se fera donc suivant la seconde loi, d'après la formule :

$$\frac{D\ 25}{D} = \frac{\sqrt{C}}{\sqrt{25}}$$

d'où l'on tire :

$$D\ 25 = \frac{D \times \sqrt{C}}{5}$$

3e Loi. — **Lorsque les trois facteurs, urée du sang Ur, débit D et concentration urinaire C varient, les deux lois précédentes se vérifient.**

Le débit uréique varie en proportion directe du carré de la concentration de l'urée dans le sang et en proportion inverse de la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.

La formule complète de la sécrétion uréique, d'après les lois précédentes, est la suivante :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \times \sqrt{C}}{5}}}$$

Afin de pouvoir établir des comparaisons avec des sujets différents, il est important de faire intervenir dans le calcul de la constante un autre élément qui est le poids du rein. « Il est illogique, écrit Ambard, de comparer en fonction d'une même urémie, le débit uréique d'un enfant pesant 20 kgr. avec celui d'un sujet pesant 100 kgr. »

Le poids du rein est à peu près proportionnel au poids du corps pour Ambard. Aussi propose-t-il de corriger les débits d'après le poids du corps, le poids de 70 kgr. étant pris comme poids étalon conventionnel.

Cette correction est sans grande importance pour les poids moyens, elle n'a d'intérêt que pour les poids faibles. Du reste, les erreurs faites en ne tenant pas compte du poids ne sont jamais très considérables, comparées aux très grandes variations de K, déterminées par l'état fonctionnel du rein :

La formule devient donc :

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{\sqrt{C}}{5}}}$$

Constante uréo-sécrétoire.

Recherche de la constante uréo-sécrétoire. — Ambard a insisté sur différentes précautions indispensables à prendre pour que la constante soit correctement établie.

Faute d'avoir pris ces précautions, on a obtenu des résultats inexacts et on a critiqué la valeur de la constante.

Recueil des urines : a) *le matin à jeun.*

b) *Recueillir séparément les urines pendant 3 heures successives* et prendre le sang au milieu de la seconde heure.

Les urines de la 2e heure serviront à établir la constante. L'examen des urines de la 1re et de la 3e heure servira à constater qu'on était en diurèse sensiblement uniforme et que le recueil a été correct.

Urée sanguine. — Le dosage se fait sur le plasma ou le sérum ; mais il n'y a pas d'inconvénient à ce que le liquide contienne des globules ; l'urée se trouve aux mêmes concentrations dans les globules et le plasma.

Valeur de la constante uréo-sécrétoire chez l'individu normal. — Chez l'homme normal, la plupart des auteurs s'accordent à admettre le chiffre de 0,07 (Widal, Ambard, Chabanier, Onell, Lemierre, A. Weill, Balavoine et Onfray, Hallion, Joachimides, Aubertin et Parvu). Gautruche chez l'enfant retrouve ce même chiffre de 0,070.

Ambard admet des variations individuelles de 0,065 à 0,075 dépendant du régime habituellement suivi.

Chez le chien normal, la constante paraît voisine de 0,03.

Cette différence s'expliquerait pour Ambard par ce fait que le rein a pour but de maintenir l'azotémie à un niveau constant de 0,30 p. 1.000. Cet ajustement se fait très lentement (plusieurs mois) sinon il n'y aurait plus de constante.

Des facteurs qui peuvent influer sur la constante uréo-sécrétoire. — 1° La constante uréo-sécrétoire est **indépendante** des substances autres que l'urée simultanément excrétées par le rein. Ambard, André Weill, Chabanier, pour le chlore (en utilisant la phlorizine), Lobo-Onell et Chabanier pour le glucose, ont montré qu'on pouvait faire varier le débit chloruré ou glucosé sans faire varier la constante de façon sensible.

2° La constante uréo-sécrétoire dépend de l'état fonctionnel du rein, par conséquent de la **qualité du parenchyme rénal**.

Les preuves sont ici fort nombreuses.

1° Néphrites expérimentales temporaires et troubles fonctionnels transitoires. — On peut comparer dans ces cas l'état fonctionnel du rein avant, pendant et après l'action de l'agent nocif et constater que la constante après s'être altérée revient au chiffre initial.

a) *Action du froid.* — Hallion et Ambard ont utilisé l'action *du froid ;* ils ont montré qu'en refroidissant l'animal, la constante s'abaissait, c'est-à-dire indiquait un fonctionnement défectueux de l'organe ; en faisant cesser chez le même animal l'action du froid, la constante reprenait son chiffre normal ; le trouble fonctionnel était donc temporaire.

La variation du débit uréique pour 1° centigrade serait de 12 p. 100 ; pour une chute de 6° centigrades le débit uréique passe de 19,7 à 9,8.

Sous l'influence du refroidissement, la polyurie survient (Delezenne) et on constate une chute très marquée de la concentration uréique.

b) *Action du NaCl.* — Ambard a observé que sous l'influence de l'ingestion excessive de sel, on constate une chute de la concentration maxima ; cette altération du rein se produit très vite et est très passagère si on ne poursuit pas longtemps l'ingestion excessive de sel ; il est donc facile de comparer les modifications de la constante.

Avec Chabanier et Onell, Ambard a constaté que la constante sous l'influence d'un repas très salé était de 0,15 pour redescendre le lendemain à 0,08 et le surlendemain à 0,07.

Chevassu a signalé des cas analogues chez les néphritiques, cette sensibilité au chlorure n'est du reste pas constante chez tous les sujets ; certains présentent une résistance très nette (1).

2° Néphrites expérimentales et néphrites chez l'homme. — On peut comparer les modifications de la constante avec les autres signes décelant les altérations du rein. On peut d'autre part étudier histologiquement les reins des sujets ayant présenté des constantes de différentes valeurs.

a) Rathery a fait cette recherche systématique comparant l'état histologique des reins et l'état de leur constante uréo-sécrétoire ; le parallélisme lui a paru tout à fait net. A constante normale, reins normaux ; à constante médiocre, lésions rénales nettes ; à mauvaise constante, lésions rénales accusées (2).

b) Quant aux constatations visant les rapports entre l'état de la constante uréo-sécrétoire et les autres modes d'exploration rénale, elles ont été effectuées par de nombreux auteurs : azotémie, phénolsulfonéphtaléine, bleu de méthylène, iodure de K, salicylate de soude.

Si on compare les données que fournissent pour l'étude du fonctionnement rénal, la recherche de la constante uréo-sécrétoire avec celles obtenues par les autres modes d'exploration fonctionnelle, on peut faire remarquer avec Ambard que si l'azotémie à partir de 1 gramme a une valeur telle que la recherche de la constante est inutile, il n'en est plus de même pour les azotémies faibles. Celles-ci peuvent très bien coïncider avec des constantes défectueuses et c'est à tort qu'on a voulu mettre dans ces cas en désaccord azotémie et K.

« En évaluant la valeur fonctionnelle d'un rein malade d'après la quantité qu'il sécrète sous une urémie donnée, nous comparons du même fait sa valeur fonctionnelle à celle d'un parenchyme sain, mais réduit. » En disant qu'un sujet

(1) *Arch. Urologie*, I, p. 64.
(2) *Arch. mal. reins et org. génito-urin*, Rathery, 15 janvier 1923.

pour un débit uréique donné a une azotémie 2 fois, 4 fois plus forte qu'un sujet sain, nous établissons clairement l'importance du déficit rénal et même pour Ambard, nous pourrions, comme nous allons le voir, chiffrer ce déficit.

Nous conclurons que pour les petites azotémies, la recherche de la constante est indispensable, elle seule peut renseigner utilement sur l'état fonctionnel du rein; pour les azotémies fortes, la constance est inutile à rechercher et l'azotémie conserve sa valeur pronostique absolue si bien montrée par Widal et ses élèves (1).

3° La constante est sous la dépendance du travail que le rein doit fournir. Aussi est-elle dans une certaine mesure liée à l'alimentation du sujet : une alimentation très riche en viande aboutit à une exagération de l'activité rénale d'où abaissement du chiffre de la constante. Le chiffre de la constante doit tenir compte du facteur *régime-temps*. Le sujet garde-t-il constamment le même régime, sa constante ne variera pas. De même, le diabétique devant éliminer un excès de sucre, doit avoir une constante différente de celle du sujet normal. Aussi constate-t-on souvent dans le diabète des constantes de 0,05 et 0,06.

4° La constante uréo-sécrétoire est fonction de la QUANTITÉ de parenchyme rénal.

André Weill a réalisé l'expérience suivante : On prend la constante d'un chien : sous une azotémie de 0,50 la K = 0,0336. On enlève le rein gauche, au bout de quelques jours on reprend la constante, elle est de 0,048.

Ce chiffre de 0,048 est exactement le chiffre théorique qu'on aurait obtenu si étant donné une K = 0,0336 pour les deux reins on avait cherché le chiffre correspondant à la constante d'un seul rein.

A. Weill a poussé plus loin l'expérience ; il a pris le poids du rein enlevé soit 47 grammes. Au bout de deux mois environ la constante est revenue au chiffre de K = 0,0351. Le rein restant a dû subir une hypertrophie nette ; si on calcule théoriquement cette hypertrophie en utilisant la constante actuelle on trouve le chiffre de 86 gr. 13. Or le chien est sacrifié, à ce moment on pèse son rein : le poids est de 85 gr. 2.

Dates.	Poids du rein réel.	Poids du rein d'après K.	K
4 novembre 1911	94	(94)	0,0336
12 novembre 1911	47	46,6	0,0474
7 janvier 1912	85,2	88,13	0,0351

Legueu, Ambard et Chabanier, Chevassu, Moreno et Savidan ont étudié les modifications de la K après néphrectomie et fait des constatations analogues.

Il résulte de ces faits les deux constatations importantes suivantes :

1° La constante uréo-sécrétoire exprimant la quantité de parenchyme rénal en fonction, se rapporte au fonctionnement de la masse rénale des deux organes.

(1) Dans les azotémies supérieures à 1 gramme, la constante cesse d'être valable le plus souvent car le rein lésé élimine l'urine à sa concentration maxima avec une oligurie plus ou moins marquée.

Si donc : K = *0,07* pour les deux reins, K d'un seul rein = *0,099*

à la condition que les deux reins fonctionnent exactement de la même façon.

Ce point est à retenir en ce qui concerne la recherche de la constante dans les urines séparées des deux reins ou en cas de néphrectomie unilatérale ;

2° La constante uréo-sécrétoire renseigne sur *la quantité de parenchyme rénal sécrétant.*

Ambard a dressé le tableau suivant où sont inscrits en regard la K, les azotémies ordinairement observées et l'état quantitatif du parenchyme rénal (quantité de parenchyme rénal qualitativement sain).

K urée.	Azotémie habituelle.	Quantité de parenchyme rénal qualitativement sain correspondant à K urée.
—	—	—
0,070.	0,20 à 0,50	$\frac{100}{100}$
0,140.	0,30 à 0,70	$\frac{25}{100}$
0,210.	0,70 à 1,20	$\frac{9}{100}$
0,280.	0,90 à 1,80	$\frac{6}{100}$
0,35	1,30 à 2	$\frac{4}{100}$
0,42	1,50 à 2,20	$\frac{3}{100}$
0,49	1,70 à 2,50	$\frac{2}{100}$
0,56	1,90 à 3	$\frac{1,5}{100}$
0,63	2,20 à 3,30	$\frac{1,2}{100}$
0,70	2,30 à 3,70	$\frac{1}{100}$

Ambard a apporté cependant à ces conclusions le correctif suivant. Il n'y a pas toujours parallélisme absolu entre l'*hyperfonctionnement et le poids du rein.* Un rein en partie altéré peut par la partie restante subir une exagération de fonctionnement ; aussi peut-on constater des *constantes normales avec des reins en partie altérés,* mais dont le fonctionnement reste normal par suite d'une exagération de travail de la partie restante du rein. Dans ces cas la constante traduit bien l'état *fonctionnel* du rein mais non l'état *anatomique.*

Critiques portant sur les lois d'Ambard et la constante uréo-sécrétoire.

La légitimité des lois d'Ambard et de la constante uréo-sécrétoire a été vérifiée tant en France qu'à l'étranger par une série d'auteurs. Nous ne cite-

rons ici, en dehors des travaux français signalés au cours de notre exposition précédente, que les recherches faites à l'étranger dans le but d'étudier spécialement ces lois.

Mc Lean et L. Selling (1) concluent que la constante d'Ambard varie chez les individus normaux dans des limites extrêmes tellement réduites qu'on peut la considérer comme une véritable constante ; l'ingestion d'urée ne modifie pas la K pourvu que le sang soit prélevé assez loin de l'absorption. Mc Lean dans d'autres publications (2), Claveaux (3), Schilling et Stoffærts (4), Bauer et Nyrii (5), Guggenheimer, Monakow, etc., acceptent les idées d'Ambard.

Un second groupe d'auteurs dénient à la constante toute espèce de valeur pour des raisons diverses.

Lublin (6) constate l'absence de toute loi de la sécrétion rénale.

Chaussin estime que : la constante doit être rejetée, « elle n'est qu'une pseudo-constante, elle est sans aucune signification physiologique. Elle est invariable par insensibilité » (Chaussin).

« Dans la formule de la constante d'Ambard la variation relative de K est deux fois plus faible que celle de C. De là découle tout le caractère spécieux de la constante » (Chaussin).

Nous citons cette objection faite un peu *a priori* parce qu'elle résume l'état d'esprit d'un certain nombre d'auteurs qui repoussent systématiquement la constante.

Les arguments qu'ils donnent sont difficiles à discuter car ce sont plutôt sur des affirmations que sur des données expérimentales qu'ils s'appuient.

Meuwissen (7) publie un très long mémoire sur la constante; il conclut que les fonctions rénales ne dépendent pas seulement de la concentration de l'urée dans le sang et dans l'urine mais de multiples influences, comme par exemple les influences nerveuses. Les formules d'Ambard pas plus que celles d'Addis et Drury et d'Austin, Stillman et van Slyke ne donnent pour Meuwissen des résultats permettant de conclure soit à un fonctionnement normal, soit à un trouble de la sécrétion urinaire.

Nous ne nous étendrons pas davantage sur ces faits.

Beaucoup des objections faites à la constante et aux lois d'Ambard proviennent d'erreurs de technique :

Le *premier groupe de ces erreurs* réside dans le dosage de l'*Az total* et non de l'urée, le recueil des urines *s'étendant sur un laps de temps trop grand*, rendant la comparaison avec l'azotémie illusoire. Nous ne retiendrons pas l'objection de Slosse (8) repoussant la constante sous prétexte qu'elle est basée exclusivement sur des dosages à l'hypobromite, ce qui est tout à fait inexact.

(1) *J. of biol. Chem.*, 1914.
(2) *J. of exp. méd.*, 1915, t. XXII. 212 à 366.
(3) *Expl. de las funciones renales*, Barcelone.
(4) *Le Scalpel*, 3 décembre 1921.
(5) *Zeitschrif. f. Urolog.*, 1923, t. XVII, 257-262.
(6) *Biochem Zeitsch.*, 1921, fév. 1924, p. 187 à 200.
(7) *Onderzoekingen gedaan in het laboratorium, voor physiologise heScheikunde der Ryksuniversitedit te Utrecht*, 1924.
(8) *Soc. biol.*, 1919, 1402.

La deuxième provient de la difficulté de recueillir correctement l'urine. Tous les auteurs qui se sont occupés de la vérification des lois d'Ambard et Ambard lui-même sont d'accord sur ce fait. Nous verrons plus loin quelles précautions Ambard conseille de prendre.

Austin, Stillmann et van Slyke (1), s'appuyant sur les travaux de Shaffer, van Hoogenhuyze et Verploegh, établissant la constante de l'élimination horaire de la créatinine, proposent de se baser sur cet étalon de constante. Ils calculent le volume V de la façon suivante :

$$V = \frac{\text{gramme créatinine excrétée en 24 heures}}{\text{gramme créatinine par litre d'urine.}}$$

d'où ils tirent D (débit uréique en gr. par 24 heures) = V × gr. urée par litre d'urine.

Reste un troisième groupe d'expérimentateurs qui après avoir étudié systématiquement les lois d'Ambard et la constante proposent une série de modifications.

Première loi d'Ambard. — *Le rein débitant l'urée à une concentration constante, l'urée dans le sang étant de concentration variable, le débit varie proportionnellement au carré de la concentration de l'urée dans le sang.*

Étude de l'effet de la concentration uréique du plasma sur le débit.

Marshall et Davis (2) par des injections répétées notent des excrétions d'urée beaucoup plus considérables qu'Ambard; ils ont pu obtenir et dépasser 16 gr. par kg. de poids et par jour. Ils admettent comme Pepper et Austin, Addis et Watanabe (3), Addis Barnett et Strevsky, Addis, Meyers et L. Bayer (4) que le débit uréique est directement proportionnel à la concentration d'urée dans le sang à la condition de donner *beaucoup d'urée* et *beaucoup d'eau.*

En cas contraire ces auteurs retrouvent la loi d'Ambard.

A la suite de quatre séries d'expériences sur la polyurie aqueuse Paulesco (5) obtient dans deux cas confirmation, dans deux autres, infirmation de la constante, il conclut que le débit uréique est indépendant du volume urinaire. En ce qui concerne l'influence de l'urée, la proportionnalité serait pour lui la loi générale.

Austin, Stillman et van Slyke (6) admettent que la vitesse d'excrétion est à peu près proportionnelle à la concentration uréique du plasma, sauf si la concentration urinaire, uréique est maintenue constante. Dans ce seul cas,

(1) *J. of biol. chem.*, 1921.
(2) *The journ. of biol. chem.*, 1914.
(3) *J. of biol., chem.*, 1916, p. 302.
(4) *The amer. Journ. physiol.*, 1925, p. 136.
(5) *Journal Urologie*, février 1924.
(6) *Journ. Biol. Chem.*, t. XLVI, 1920, p. 91.

pour eux *la première loi d'Ambard se vérifie :* le débit serait proportionnel au carré de la concentration de l'urée dans le sang.

Les auteurs acceptent donc la loi d'Ambard, exactement comme il l'a édictée, ils admettent par contre *qu'elle n'est plus exacte* dans certaines circonstances (ils n'admettent donc pas la troisième loi).

Comme le dit Ambard, il n'y a plus une seule première loi mais *deux lois* pour une.

Wolf en faisant ingérer de l'urée à doses progressives obtient dans certains cas confirmation de la constante ; dans d'autres cas au contraire une modification. Il admet que la polyurie amène une modification de la constante qui irait jusqu'à doubler ; en d'autres termes le débit absolu diminue de moitié avec la polyurie.

Deuxième loi d'Ambard. — *Lorsque l'urée est à une concentration constante dans le sang et que le sujet débite l'urée à des concentrations variables, le débit de l'urée est inversement proportionnel à la racine carrée de la concentration de l'urée dans l'urine.*

Étude du volume urinaire et de la concentration urinaire sur l'excrétion de l'urée. — Austin, Stillman et van Slyke admettent que la vitesse d'excrétion de l'urée par kgr. de poids chez le chien et l'homme normal *augmente proportionnellement* à la racine carrée du volume urinaire excrété par kgr. de poids.

Mais il est *indispensable que le volume urinaire reste dans certaines limites.*

Cette limite varie chez les individus normaux entre 2,5 et 6 litres par 24 heures ; au delà l'augmentation du débit urinaire ne provoque pas d'accélération dans l'excrétion de l'urée.

Il existerait également une limite d'augmentation pour la concentration uréique du plasma au delà de laquelle l'excrétion urinaire de l'urée n'augmente plus. Addis a trouvé le chiffre de 2 gr. 50 pour le lapin. Les auteurs précédents font remarquer que contrairement à la *limite* qui existe pour le débit urinaire, le taux limite de la concentration uréique du plasma au delà de laquelle l'excrétion uréique cesse d'augmenter est tellement élevé au-dessus de la normale qu'il peut être négligé dans l'évaluation des rapports parce que *normalement* il n'est jamais atteint.

Troisième loi d'Ambard. — *Lorsque les trois facteurs, urée du sang, débit et concentration urinaire varient, les deux lois précédentes se vérifient et on a :*

$$K = \frac{Ur}{\sqrt{D \times \frac{70}{P} \times \frac{Ve}{5}}}$$

Cette troisième loi est modifiée par Austin, Stillman et van Slyke ; ils aboutissent à une autre constante.

$$\frac{D}{P} = KUr\sqrt{\frac{V}{P}}$$

ou :

$$K = \frac{D}{Ur\sqrt{V \times P}}$$

D = débit uréique en gramme par 24 heures.

Ur = concentration uréique du plasma en gramme par litre (les auteurs la dénomment B au lieu d'Ur).

V = débit urinaire en litre par 24 heures.

P = poids du corps en kgr. (les auteurs les dénomment W).

K = constante excrétoire de l'urée.

Si V dépasse la limite d'augmentation que nous avons décrite 2,5 à 6 litres en 24 heures, limite que nous désignons par A, il faut remplacer la formule précédente par celle-ci :

$$K = \frac{D}{Ur\sqrt{A \times P}}$$

D'après les recherches de Mc Lean, Austin, Stillman, van Slyke

$$K = 7{,}5 \pm 3.$$

c'est-à-dire 4,5 et 10,5 comme variations extrêmes.

Une élévation du chiffre indiquant une amélioration du fonctionnement rénal ; un abaissement, une aggravation.

Si K est au-dessous de 4,5 c'est que pour la concentration uréique du plasma, le volume urinaire et le poids du malade, l'excrétion uréique est très faible.

Van Slyke (*Presse méd.*, 16 février 1917) se plaît à reconnaître que « leurs résultats ne doivent pas être considérés comme une infirmation du travail d'Ambard, mais bien comme un progrès effectué dans la voie ouverte par ses recherches. C'est à Ambard que revient l'honneur d'avoir été le premier à montrer qu'on pouvait obtenir une idée plus précise de l'état de la fonction rénale en étudiant le rapport entre la teneur du sang en urée et l'excrétion d'urée dans l'urine, qu'en considérant l'urée isolément. C'est à lui également que revient l'honneur d'avoir été le premier à proposer une méthode permettant d'étudier ce rapport au moyen d'une formule quantitative ».

Conclusions.

D'une façon générale les objections faites à la constante portent sur deux ordres de vérifications expérimentales, la *polyurie expérimentale* par injection d'eau, les *ingestions d'urée;* dans ces cas un certain nombre d'auteurs auraient obtenu des constantes qui ne cadrent pas avec celles que théoriquement ils auraient dû obtenir; dans tous les cas du reste la différence se fait dans le même sens, c'est-à-dire que le chiffre trouvé est toujours supérieur

à 0,07, jamais inférieur; il s'ensuit que la constante serait pour le moins une *loi limite.*

Ambard a cherché les raisons de ces différences et il les trouve dans les faits suivants :

a) *En cas d'ingestion d'eau,* la quantité ingérée est trop forte (Wolf va jusqu'à 1 litre et demi au lieu de celle de 6 à 800 cmc.) et le recueil s'étend sur un trop long laps de temps, ce qui rend la comparaison avec l'azotémie inopérante. De plus à la suite d'ingestion d'eau, il faut attendre un certain temps pour commencer le prélèvement (voir plus bas pour l'urée, même remarque).

b) *En cas d'ingestion d'urée,* Nyrii et Bauer, Guggenheimer et Schwarz ont montré qu'à la suite d'ingestion d'urée ou d'eau, le prélèvement d'urine ne doit pas être effectué immédiatement comme l'a fait Lublin par exemple, car dans ce dernier cas on pourra trouver « tous les rendements infra-maximaux possibles » ; il faut attendre 2 ou 3 heures pour revenir aux conditions physiologiques; il faut que l'adaptation rénale se fasse ; la brusque ingestion d'eau et d'urée rompant l'équilibre humoral et troublant le fonctionnement rénal. « Ces expériences brusquées sont à priori peu physiologiques et très aléatoires » (Ambard).

A la suite des différences constatées après ingestion d'urée, la constante ne se vérifie parfois qu'avec un écart qui ne dépasse pas 6 à 8 p. 100 (Claveaux). Ce fait paraît exact et Ambard le reconnaît (1). Cet écart ne s'observe pas avec les azotémies inférieures à 0,50 p. 1.000 [même avec les très faibles concentrations sanguines (Chabanier, Justin Bezançon, Oschman, Schmid et Ambard)] et des débits urinaires physiologiquement moyens de 40 à 50 d'urée.

Au- dessus de ces chiffres on observe des écarts d'avec les prévisions qui peuvent atteindre 10 p. 100 pour des débits de 100 à 130 gr.

Ambard conclut : ou bien qu'avec ces très fortes azotémies expérimentales on a pu altérer le rein ou bien que, comme pour d'autres lois, celle-ci ne se vérifie que dans certaines limites (ordinairement physiologiques).

Afin de répondre à une série des objections basées sur l'établissement incorrect de la K, Ambard conseille dans l'étude expérimentale et physiologique de la K de prendre les précautions suivantes :

Recueil des urines. — a) *En cas de recherches dans les conditions habituelles de diurèse.*

Recueillir séparément les urines pendant trois heures successives, et prendre le sang au milieu de la seconde heure; les urines de la 2e heure serviront à établir la K, l'examen des urines de la 1er et 3e heure servira à constater qu'on était en diurèse sensiblement uniforme et que le recueil a été correct.

b) *En cas de polyurie provoquée.*

Faire boire le matin à jeun 600 à 800 cmc. d'eau. Une demi-heure après,

(1) Ambard et Chabanier, *Congrès français Urologie,* 1921.

recueillir l'urine toutes les 10 minutes. Dès que le débit atteint 8 à 10 litres par 24 heures, prendre du sang au milieu d'une période de 10 minutes, après cette période prélever encore l'urine de 10 minutes, la mesure des urines fractionnée permettra de se rendre compte que le recueil des urines a été correct.

c) *En cas d'ingestion d'urée.* — Faire ingérer à 8 heures du matin, 30 gr. d'urée dans un demi-litre de bière ou d'eau.

A partir de 9 heures et demie prélever l'urine de quart d'heure en quart d'heure, pratiquer dans chaque échantillon un dosage d'urée et s'assurer que la diurèse uréique ne présente pas de variations dépassant 20 p. 100 de quart d'heure en quart d'heure. Opérer alors comme précédemment.

B. — Débits des autres substances sans seuil.

L'étude du débit des autres substances (dites sans seuil) démontre que l'urée doit être faite en prenant pour base les deux lois suivantes :

1er *loi : Les constantes sécrétoires de toutes les substances sont numériquement identiques.*

Si chez un sujet K urée = 0,07, on devra trouver K iode = 0,07, K glucose = 0,07, etc.

2e *loi : Les constantes sécrétoires sont identiques* à la condition de recalculer les débits pour des concentrations *isomoléculaires* ou *isoioniques* selon qu'il s'agit d'un non électrolyte ou d'un électrolyte.

Pour l'urée on a choisi la concentration urinaire étalon de 25 p. 1.000.

Débit de l'iode. — Le débit de l'iode doit être étudié non sous forme d'iodure mais sous forme d'ion I isolé.

Le poids atomique de I étant 126,9, sa concentration isoionique avec 25 p. 1.000 d'urée sera de 52,5 p. 1.000. Ambard, Chabanier et Ibarra-Loring ont vérifié pour l'I la réalité du débit et de la constante suivant les lois précédentes. Le dosage de l'iode doit se faire sur le plasma, il ne peut être effectué sur le sérum, et enfin le liquide doit être exempt de globules.

Débits de SO^4. — Le poids moléculaire de SO^4 étant 96, sa concentration isoionique par rapport à 25 p. 1.000 d'urée est de 40 p. 1.000. Ambard, Chabanier et Ibarra-Loring ont étudié ce débit et cette constante.

Débit des substances colorées. — *Bleu de méthylène.* Son étude se prête mal à la recherche de la constante; son dosage n'est que très approximatif. On a constaté qu'il existait un parallélisme assez net entre les variations d'élimination du bleu et l'état de la constante uréo-sécrétoire (Widal, A. Weill et Abrami, Castaigne, Chevassu et Savidan, etc.).

Schulmann et Justin Besançon seraient arrivés, en utilisant sur du sang désalbuminé le chauffage simple, à doser colorimétriquement le bleu de méthylène dans le sang; ils ont ainsi pu calculer une constante « glauco-sécrétoire » qu'ils ont trouvée sensiblement identique à la constante uréo-sécrétoire.

K urée.	K bleu.
0,07	0,094
0,13	0,114
0,12	0,12

Phénolsulfonephtaléine. — Rowntree et Geraghty (1) ont étudié la sécrétion de cette substance par l'eau et ont même proposé de l'utiliser pour se renseigner sur l'état fonctionnel des reins. Widal, A. Weill, Pasteur-Valery-Radot (2) ont montré le parallélisme qui existait entre l'azotémie, la K et l'épreuve de la phénolsulfonephtaléine. Un grand nombre de recherches confirmatives ont été faites depuis. Pour Chabanier le parallélisme ne saurait exister car l'état du foie influe sur l'excrétion du colorant.

Acide salicylique. — Chabanier, Lebert et Lobo-Onell (3) admettent qu'à côté des substances sans seuil rénal, non adhérentes aux albumines du plasma et des substances à seuil rénal vrai et non adhérentes également aux albumines du plasma, il existe des substances à pseudo-seuil rénal par collage aux albumines du plasma et dépourvues en réalité de seuil rénal vrai. L'acide salicylique rentrerait dans ce groupe. La sécrétion de l'acide salicylique par le rein serait fonction de deux facteurs : 1° la valeur sécrétoire des reins (donnée par la constante uréo-sécrétoire, et 2° le degré d'adsorption de l'acide salicylique par le plasma; cette donnée du reste ne varie guère d'un sujet à l'autre et oscille entre 15 à 25 p. 100.

2°. — *DÉBITS DES SUBSTANCES AVEC SEUIL*

Certaines substances, que le rein excrète, ne sont éliminées par le rein que lorsqu'elles atteignent dans le sang une certaine concentration. Ce niveau au-dessus duquel elles commencent seulement à être excrétées représente ce qu'Ambard a étudié sous le nom de *seuil.*

Nous reviendrons plus loin sur la valeur et la signification exacte de ce terme. Nous admettrons dans ce chapitre la réalité de son existence. Ambard a proposé une théorie relative au débit des substances avec seuil, appuyée sur les postulats suivants :

1° Ce qui importe pour le débit d'une substance avec seuil, c'est non pas le taux plus ou moins élevé de concentration de cette substance dans le sang, mais la *quantité de cette substance qui dépasse son seuil :* c'est ce qu'il a appelé *excès sur le seuil.* Il a formulé ce fait en disant : « *les débits sont réglés par les excès sur les seuils* ».

2° Le seuil est non seulement différent d'un sujet à l'autre, mais il varie sous des influences multiples chez un même sujet : c'est ce qu'il traduit en disant « *les seuils sont mobiles* ».

(1) *Arch. int. med.*, 1912, IX, 284; *Transact. 9th Congr. Amer. Phy. and Surg. Washington*, 1913, 23-39.

(2) *Presse médicale*, 1914, p. 565 et th. Ch. Vallery-Radot, 1918.

(3) *Soc. biol.*, mars 1923.

L'étude du débit des substances à seuil rend donc indispensable la recherche du seuil pour chaque sujet, à un moment déterminé.

Sans doute, on peut par des artifices, arriver à abaisser à tel point la chlorémie par exemple que la sécrétion chlorée cesse; on obtient ainsi le seuil du chlore. Mais ce chiffre n'est valable que pour le seul individu en expérience, et pour le moment même où il a été recherché.

L. Ambard et André Weill ont tourné la difficulté de la façon suivante : Se basant sur *l'identité des constantes,* ils calculent la constante uréo-sécrétoire du sujet. Admettons par exemple que K = 0,13.

Ils établissent alors l'équation suivante en remplaçant Ur par « excès sur le seuil de Cl ou X » et en recalculant pour une concentration isoionique de Cl pour 25 p. 1.000, c'est-à-dire 14,79.

Supposons dans cet exemple (1) Chlorémie = 3,50
K urée = 0,13
Débit Cl recalculé à 14,79 = 8,87

Nous pouvons écrire K urée = KCl = $\frac{\text{excès sur seuil ou X}}{\sqrt{\text{Dà 14,79 p. 1.000}}} = \frac{X}{\sqrt{8,87}}$

ou encore $X = 0,13 \times \sqrt{8,87} = 0,386.$

ou encore Seuil = Chlorémie — X = 3,50 — 0,386 = 3,114

Ce repérage très ingénieux du seuil s'appuie entièrement sur l'identité des constantes. Cette identité considérée par L. Ambard et ses collaborateurs, A. Weill, Onell, Chabanier comme démontrée, n'est pas admise par tous les physiologistes. Nier *l'identité des constantes* c'est *nier également* ce repérage du seuil.

L. Ambard reconnaît qu'il existe dans son calcul théorique du seuil une part d'hypothèse, il la considère comme *très réduite.*

Nous conclurons que le débit des substances avec seuil obéit à des lois plus complexes que les débits des substances sans seuil; qu'il faut faire entrer ici en ligne de compte le *taux de l'excès sur le seuil.* Si nous admettons l'hypothèse d'Ambard, nous allons voir combien les phénomènes se simplifient, on peut les faire rentrer tous en réalité dans les mêmes lois; aussi bien valables pour les substances avec ou sans seuil. Cette simplification des phénomènes satisfait évidemment l'esprit au premier abord mais répond-elle réellement à la réalité des faits ? La question doit encore rester en suspens tant que la part d'hypothèse renfermée dans la loi d'identité des constantes ne sera pas écartée. Mais en physiologie, la part d'hypothèse reste toujours plus ou moins grande et nous devons reconnaître le grand mérite qu'ont eu L. Ambard et ses élèves de proposer des hypothèses qui conduisent à des lois relativement simples de l'excrétion urinaire; hypothèses fertiles en déductions diverses.

(1) Le calcul pour Ambard serait très simple et son exactitude ne dépendrait que de l'exactitude des dosages. Elle serait indépendante de certaines erreurs grossières (volume inexact des urines, etc.).

DÉBIT DE LA GLYCÉRINE

Le poids de la glycérine est de 90. Sa concentration isomoléculaire avec 25 p. 1.000 d'urée est de 38,3.

Comme Nicloux l'avait pensé, il existe un seuil pour la glycérine mais il est FAIBLE. Pour Nicloux il serait de 0 gr. 025 p. 1.000; pour Chabanier de 0,03 p. 1.000; le seuil paraît *très fixe*.

DÉBIT DU GLUCOSE

L. Ambard pour démontrer l'identité des constantes glyco et uréo-sécrétoire et l'existence d'un seuil pour le sucre s'est basé sur la glycosurie phlorizique.

Il admet tout d'abord (1) comme vraie l'hypothèse mentionnée déjà par Gottlieb et Meyer que la phlorizine *abaisse* le seuil du glucose.

Chabanier et Sa cherchèrent alors à abaisser le seuil au point de l'annuler, en utilisant la phlorizine.

Ils admettaient qu'on pouvait considérer le seuil comme annulé dans les conditions suivantes :

1° Le débit du glucose, observé au cours de glycémies constantes, après s'être élevé à mesure qu'on augmentait les doses de phlorizine ne s'élève plus et reste constant;

2° La constante uréo-sécrétoire ne se modifiant pas à la suite des injections progressivement croissantes de phlorizine (Chabanier et Onell), la constante glyco-sécrétoire étant identique *par hypothèse*, on ne peut admettre le seuil comme annulé que si les grands débits de glucose obtenus correspondent aux débits calculés en fonction de la *glycémie totale* et d'une constante glyco-sécrétoire établie comme celle de l'urée.

Le poids moléculaire du glucose étant 180, sa concentration iso-moléculaire à 25 p. 1.000 d'urée est de 75.

Dans une série d'expériences conduites comme il a été dit plus haut, Chabanier et Sa ont confirmé les faits précédents. L. Ambard conclut :

1° Que la glycosurie phlorizique est bien une glycosurie par abaissement du seuil;

2° Qu'il existe une constante glyco-sécrétoire, qui doit être calculée en prenant comme concentration étalon la concentration de 75 p. 1.000 isotonique de la concentration de 25 p. 1.000 choisie comme étalon pour l'urée, toute autre concentration rendant impossible l'interprétation des résultats.

3° Que la constante glyco-sécrétoire est identique à la constante uréo-sécrétoire.

Caractères du seuil du glucose. — Le seuil du glucose n'est pas de 3 pour 1.000 comme l'admettait Claude Bernard; il existe des glycosuries avec des glycémies inférieures à 3 gr. et on peut constater des glycémies supérieures à 3 gr. sans glycosurie.

(1) *Arch. urol. Necker*, t. III, juin 1913.

Le seuil est différent chez chaque sujet et variable avec chaque malade; c'est l'*excès sur le seuil* qui règle l'étendue de la glycosurie (1).

D'une façon générale les valeurs du seuil sont cependant liées pour Ambard aux valeurs de la glycémie.

Aux glycémies faibles correspondent des seuils très voisins de la glycosurie.

Quand la glycémie augmente, le seuil s'élève mais moins vite que la glycémie : d'où exagération des excès sur le seuil plus ou moins marqués, d'où glycosurie plus ou moins forte.

Certaines substances (adrénaline, hypophyse), la piqûre du plancher du 4e ventricule déterminent une élévation de la glycémie et une élévation du seuil ; on comprend dès lors que la plus ou moins grande élévation du seuil par rapport à la glycémie déterminera une glycosurie plus ou moins élevée; celle-ci pouvant même manquer lorsque le seuil s'élève beaucoup.

DÉBIT DU CHLORE

Débit ionique et moléculaire. — Le débit du chlore se heurte à une difficulté spéciale qui a été fort bien mise en lumière par L. Ambard.

Pour les iodures et les sulfates, la conception d'une sécrétion *purement ionique* peut très bien être admise pour les calculs, l'erreur résultant de la non-observation du débit moléculaire étant pratiquement nulle, par suite de la très forte ionisation de ces substances dans le sang, étant donnée leur faible concentration.

Il n'en est pas de même pour NaCl. Il y a environ 6 p. 1.000 de Cl exprimé en NaCl dans le sang; à cette concentration NaCl n'est dissocié qu'à 85 p. 100. NaCl à l'état de molécule peut donc atteindre dans le sang :

$$\frac{6 \times 15}{100} = 0 \text{ gr. } 90.$$

Or, 0 gr. 90 suffisent à assurer un débit qui peut atteindre 150 gr. et plus chez un sujet normal.

Doit-on admettre :

1° Que seul Cl commande le débit;

2° Que le débit est conditionné à la fois par NaCl et Cl;

3° Que le débit est commandé par les molécules NaCl.

Pour donner une réponse, il faudrait pouvoir annuler le seuil de Cl et de NaCl. Or, on ne le peut pas.

L. Ambard *admet l'hypothèse que seuls les ions Cl interviennent*, et il base tous ses calculs sur cette hypothèse; il admet que « la base de nos calculs restera donc forcément hypothétique pour le moment ».

Seuil du Cl. — L'existence d'un seuil pour Cl paraît ressortir des faits suivants :

(1) On n'oubliera pas que l'urine normale renfermerait du glucose pour beaucoup d'auteurs; en sorte que normalement seuil et glycémie seraient très voisins l'un de l'autre sans se confondre.

Étude de la chlorémie. *a) Chez le sujet normal* la chlorémie du plasma, la seule qui importe pour la sécrétion rénale, oscille entre 3,39 et 3,95 p. 1.000; les variations du chlore peuvent donc atteindre *40 cgr. par litre.*

b) Lorsqu'on fait varier l'alimentation *les modifications de la chlorémie se font dans les mêmes limites que chez le sujet normal.*

Avec un régime achloruré : la chlorémie ne tombe pas au-dessous de 3,44 p. 1.000.

Avec un régime hyperchloruré la chlorémie ne s'élève pas au-dessus de 3,95 p. 1.000.

c) Il ne semble pas exister de *parallélisme constant entre la chlorémie* et les *débits chlorés.*

L. Ambard, Chabanier, Lobo-Onell, A. Weil ont montré que la proposition précédente n'était pas absolument exacte.

Si on compare les débits et la chlorémie à un moment assez éloigné des repas, le matin à jeun par exemple, il y a un rapport assez net entre les deux facteurs. Par contre, si l'observation est faite avant et après les repas, ce parallélisme cesse car le débit chloré diminue beaucoup après les repas.

On en peut donc conclure que d'une *façon générale* le parallélisme entre les deux facteurs fait défaut :

d) Si par l'injection de sulfate de soude dans les veines, on arrive à diminuer le taux de NaCl du sang, on constate que pour un certain taux de chlorémie, la chlorurie cesse (Magnus).

Étude du débit chloré FONDÉ SUR L'EXISTENCE D'UN SEUIL. Elle se base sur les deux hypothèses suivantes :

a) La *sécrétion de NaCl est commandée par les seuls ions Cl;*

b) Il y a *identité entre les différentes constantes.*

L. Ambard étudie le débit du chlore; « l'étude que nous allons entreprendre consistera à doser la chlorémie et la chlorurie dans des circonstances variées. Si avec des débits chlorés variés nous trouvons des chlorémies telles que ces dernières diminuées d'une certaine valeur, que nous appellerons *seuil,* donnent des restes qui sont proportionnels aux débits chlorés, nous serons amenés à penser que le seuil était constant dans ces diverses expériences. Si avec des débits chlorés variés, nous trouvons au contraire des chlorémies constantes, c'est que quelque chose s'est modifié du côté du rein, et ce sera vraisemblablement le seuil rénal pour Cl. »

Chabanier, constatant la mobilité générale du seuil, admet que chez certains sujets le seuil de chlore varie très peu et peut être considéré comme sensiblement constant. « Chez de semblables sujets, le seuil étant fixe, il devient possible d'étudier le rapport du sang (chlorémie seuil) et du débit du chlore dans l'urine, en d'autres termes la constante chloro-sécrétoire. »

Chaussin a reproché véhémentement à Chabanier cette façon d'opérer « choisir des sujets anormaux pour la vérification ne donne pas une entière satisfaction à l'esprit. Ce système ingénieux : de la rareté des sujets à seuil fixe et de la mobilité du seuil en général, est une puissante armature contre les vérifications de contrôle; si les nombres trouvés ne vérifient pas l'hypo-

thèse d'une constante chloro-sécrétoire identique à la constante uréo-sécrétoire, c'est que le sujet est à seuil mobile », et Chaussin conclut à l'inexistence de la constante chloro-sécrétoire.

Nous avons indiqué plus haut, sur quels postulats reposait l'étude du seuil chloré et la constante chloro-sécrétoire pour Ambard ; si Chaussin n'admet pas l'identité des constantes, la discussion tombe d'elle-même. Mais L. Ambard est parfaitement en droit d'admettre la possibilité de seuils les uns fixes, les autres mobiles, et il est certain que si les seuils sont fixes chez certains individus, et mobiles chez d'autres, la théorie d'Ambard peut se concevoir et cadre avec les faits observés. Nous reviendrons plus loin sur ces points.

Caractères du seuil du Cl. — L'ingestion de chlorures chez l'individu sain détermine une élévation de la chlorémie et une baisse de la chlorurie. Ambard déduit que l'ingestion de chlorure produit un relèvement du seuil. Après ce relèvement le seuil s'abaisse. Pareil phénomène se produit, beaucoup plus marqué, dans les néphrites hydropigènes chez lesquelles Widal avait montré que l'ingestion de sel réduit la sécrétion chlorée ; Ambard et André Weill concluent dans ces cas à un relèvement du seuil ; de Meyer a observé dans la polychlorurie expérimentale une chute du seuil du NaCl ;

2° Avec une chlorémie habituellement faible (régime hypochlore) le seuil se relève un peu ; le taux de la chlorémie règle le niveau du seuil ;

3° Dans la néphrite hydropigène on constate un relèvement du seuil : si un sujet néphritique retient le sel, c'est parce que le seuil est « relativement trop élevé vis-à-vis de sa chlorémie » (Widal, Ambard et A. Weill, 1912).

Recherche de la constante chloro-sécrétoire. — Les dosages du Cl du sang doivent être effectués sur le plasma ou le sérum ; c'est la *partie liquide* du sang qui commande l'excrétion chlorurée. Le plasma renferme en moyenne 3,60 de Cl., les globules rouge 1,2 p. 1.000 ; il faut *donc que le sérum soit exempt de globules.*

Le sang doit être mis dans un flacon bouché ; il faut, de plus, pour éviter l'évaporation, laver avec le sérum qu'on prélève, le bouchon et la partie supérieure du vase.

Enfin, comme il existe une certaine diffusion du Cl dans les globules, Chabanier et Joachinnides ont montré qu'il ne fallait pas prélever le sérum plus de 3 ou 4 heures après la prise de sang, la quantité de Cl diffusé ne dépasse pas alors plus de 2 à 3 cgr. la quantité qui est contenue dans le plasma au moment de la saignée.

SEUIL DU BROME

La sécrétion du brome présente des caractères particuliers qui ont été étudiés par Ambard.

1° Nencky et Schumow-Simanowsky (1), Kenkel (2), Fessel (3) avaient

(1) *Arch.f. exp. Pharm. u. Pathol.*, 34, 313-315.
(2) *Silzungsber. d. Phys. med. Gesell. z. Würsburg*, 1898, p. 42.
(3) *Munch. med. Woch.*, 1899.

constaté que l'injection de bromure alcalin est suivie d'une élimination peu intense de brome, mais que cette élimination se prolonge pendant fort longtemps ; de plus, le sang, malgré la présence de faibles quantités de brome dans l'urine, en renferme de fortes quantités :

Sang.	3 gr. 41
Urine	0 gr. 85 (Nencky).

L. Ambard ayant fait des constatations analogues en conclut :

a) Qu'il existe *un seuil pour le brome :* il s'agit cependant d'une substance médicamenteuse et qui ne semble pas nécessaire à l'organisme ; il y a là une exception à la règle émise par Ambard : les substances dites excrémentitielles sont sans seuil (comme l'urée).

b) Que ce seuil est *constamment très voisin* de la *bromurie*, puisque ce « seuil facultatif » paraît suivre constamment les variations du taux de la bromémie.

2° Ce seuil est *mobilisable* artificiellement — si on donne pendant un certain temps de grandes quantités de bromures, il arrive un moment où l'organisme élimine par jour le brome ingéré ; cette quantité peut atteindre plusieurs grammes ; l'excès de la bromémie a fini par abaisser le seuil du brome ;

3° *Le seuil du brome est lié avec celui du chlore.* — Lorsqu'on donne des bromures à un sujet, le brome retenu dans l'organisme se substitue au chlore dans certaines sécrétions comme la sécrétion gastrique (Nencky).

Un surplus d'ingestion de chlore abaisse le seuil du brome et provoque son élimination (Fessel). Wyss, Bönniger, Bernouilli, Cushny, ont insisté sur cette propriété spéciale des bromures vis-à-vis des chlorures.

Nous ferons remarquer que ces faits paraissent bien constituer des exceptions à la règle générale admise par Ambard touchant l'indépendance des seuils. Nous verrons qu'il existe d'autres exceptions à celle-ci.

Il s'agit là d'un phénomène très spécial : le seuil du brome a « partie liée », comme l'écrit Ambard, avec celle du Cl, et cette partie se trouve liée de telle sorte qu'entre le chlore et le brome l'organisme ne paraît marquer qu'une préférence infime pour le chlore.

DÉBIT DE L'EAU

On doit considérer la sécrétion de l'eau à l'égale de celle des autres constituants de l'urine. Cushny insiste avec juste raison sur ce fait « qu'on a trop tendance en général à considérer l'excrétion de l'eau par le rein comme quelque chose de spécial et de différent des autres constituants de l'urine ». Ambard a montré également toute la difficulté du problème de la sécrétion de l'eau.

Facteurs influant sur le débit de l'eau. — On peut étudier l'influence sur cette sécrétion :

1° Du liquide qui est fourni au rein ;

2° De la circulation rénale ;

3° Des autres constituants de l'urine ;

4° Du système nerveux,

et chercher s'il existe un rapport déterminé permettant d'établir les lois concernant les débits de l'eau.

1° Modifications du liquide apporté au rein.

Une remarque très importante doit être faite ici. L'augmentation d'apport d'eau à l'organisme n'est pas nécessairement suivie d'une exagération d'apport au rein. Il se produit très rapidement un échange entre les cellules du rein et le plasma.

On augmente l'apport d'eau au rein ; cette augmentation d'apport est-elle suivie de polyurie et dans quelles conditions celle-ci se produit-elle ?

1° ***Eau distillée.*** — On a fait une série d'expériences avec de l'*eau distillée ;* or, il n'est nullement prouvé que lorsqu'on dépasse un certain taux, on ne provoque pas au niveau de l'organe de véritables altérations ; de plus, l'injection intra-veineuse d'une substance quelconque est une technique déplorable en ce qui concerne l'étude de la sécrétion rénale ; on apporte de ce fait des perturbations telles que les résultats obtenus cessent d'être physiologiques.

Injection intra-veineuse. — Thompson, à la suite d'injection intra-veineuse en quantité égale à environ le tiers du sang, n'observa aucune augmentation de la diurèse. Lorsqu'on atteint le chiffre de 4 p. 100 par rapport au poids du corps, l'eau distillée injectée amène une destruction des globules du sang et l'hémoglobine apparaît dans l'urine.

En général à la suite d'injection d'eau distillée, il ne se produit qu'au bout de quelques heures une très légère augmentation du volume urinaire.

Injection sous-cutanée. — Ginsberg, Cow (1912), à la suite d'injection d'eau distillée, n'ont produit aucune augmentation immédiate du volume urinaire. Ce n'est qu'au bout de 1 à 2 heures que commence l'augmentation du volume urinaire.

Ingestion d'eau. — L'eau absorbée par le tractus gastro-intestinal amène une augmentation du volume de l'urine qui débute au bout de 20 à 30 minutes, atteint son maximum en 1 à 2 heures et retombe lentement à nouveau. Guyon et Albarran ont montré que cette polyurie provoquée est d'autant plus faible que les reins sont plus lésés. Albarran, Vaquez et Cottet ont même proposé l'épreuve de la polyurie expérimentale pour juger de l'état fonctionnel des reins. On s'est également servi de cette polyurie provoquée pour étudier le fonctionnement séparé des deux reins.

Chevassu et Moreno (1), Legueu et de Berne-Lagarde (2), ont montré qu'une mauvaise réaction à la polyurie expérimentale n'a de signification qu'à la condition d'être *permanente.*

(1) *Rev. Gynecol.*, t. II, p. 421.
(2) *Journ. Urol.*, 1912, t. II, p. 461.

Du reste, il semble bien qu'il existe une certaine indépendance entre la sécrétion de l'eau et celle des autres substances et que l'épreuve de la polyurie provoquée rend compte surtout de l'état de la sécrétion aqueuse bien plus que de celui du fonctionnement global des reins.

La polyurie provoquée par l'ingestion d'eau n'exige pas l'emploi de fortes quantités d'eau.

Hashimoto établit qu'environ 10 cmc. d'eau par kilogramme de poids donnés par la bouche à un chien suffisent à provoquer une augmentation nette de la diurèse. Ces petites quantités d'eau ingérée du reste n'agissent pas en tant qu'eau distillée ; car l'eau absorbée dans le tractus gastro-intestinal se charge de sels et agit en réalité comme une *injection saline diluée* en injection intra-veineuse (Hashimoto).

De grandes quantités d'eau prise par la bouche provoquent l'élimination d'une sécrétion profuse. Dreser trouva que la concentration totale de l'urine tombe après injection d'un litre de bière de $\Delta = 1,5$ ou $\Delta = 2,5$ à $\Delta = 0,16$ (soit le 1/10 de la normale). Macallum, Benson obtinrent une urine de $\Delta = 0,075$ (douzième de la concentration normale) après avoir bu de grandes quantités d'eau. Frey, Haldane et Priestley observèrent chez les animaux des résultats équivalents ; la densité tombait de 1.020 à 1.001. Si le pourcentage des matières salées de l'urine (urée, phosphate, NaCl, etc.) s'abaisse, la quantité absolue (débit) est souvent au contraire augmentée.

Macallum et Benson ont montré que le Cl tombe plus rapidement que le K (en pourcentage) pendant la diurèse et s'élève ensuite plus rapidement lorsque la diurèse se termine.

La quantité absolue d'urée, de phosphate, sulfate, potassium augmente. La quantité absolue de NaCl augmente en général, mais ce chiffre dépend de l'état des tissus et de leur richesse en NaCl.

2° *Injection de solutions salines.* — L'injection intra-veineuse de solutions salines (Ringer ou autres) peut provoquer une augmentation considérable de la diurèse. Mais il serait tout à fait inexact de croire que cette diurèse correspond à une sécrétion normale. Carnot et Rathery, en perfusant le rein avec du liquide de Ringer-Locke, ont montré que la sécrétion obtenue, qui était considérable, s'accompagnait d'une altération des cellules rénales extrêmement marquée et constituait en réalité une simple filtration, le liquide perfusé et perfusant ayant une constitution identique ; la perfusion non plus de liquide de Ringer, mais de sang pur, amenait au contraire de véritables phénomènes de sécrétion rénale sans altération cellulaire.

État du plasma — Si on étudie les modifications de l'hydrémie du sang à la suite d'ingestion d'eau, on constate que les modifications constatées sont très légères. Engel et Schart, Macallum et Benzon, Haldane et Priestley après ingestion de 3 litres d'eau, ne retrouvaient qu'une dilution sanguine extrêmement légère ; Priestley remarquait simplement un changement dans la conductivité électrique. Cushny fait remarquer que ceci ne montre pas que le plasma n'est pas modifié, mais indique simplement l'extrême sensibilité du

rein; son épithélium tubulaire étant beaucoup plus sensible que nos appareils de mesure, pour apprécier des changements dans la constitution du plasma. Chabanier et Joachimidès ont étudié à la suite d'ingestion d'eau le volume des urines, l'eau du sérum et l'index réfractométrique du sang. Ils n'ont constaté aucun parallélisme, aucune concordance constante entre le sens des variations de l'hydrémie et le sens des variations de la diurèse aqueuse.

On doit dans cette question très complexe de l'élimination et de la sécrétion de l'eau faire entrer en jeu un facteur qui a une importance capitale. Dans le plasma sanguin l'eau est liée aux colloïdes (albumines); une partie de cette eau peut être éliminée, mais à mesure que la concentration des éléments du sang s'accroît, la tension de la *solution se modifie*. Nous reviendrons plus loin sur ce facteur.

2° Influence de la circulation rénale sur la sécrétion de l'eau. — Ayant traité ailleurs cette question de l'influence de la circulation sur la sécrétion rénale en général p. 447, nous rappellerons brièvementque si la circulation agit sur la sécrélion aqueuse, c'est bien plus encore par ses variations de vitesse que par les modifications de la pression sanguine.

a) Lorsqu'on compare le *volume du rein* avant et pendant la diurèse aqueuse provoquée par une injection intra-veineuse, on constate que le volume du rein augmente en général avec le volume de l'urine (Starling). Cette augmentation de volume tiendrait à une augmentation du calibre des vaisseaux; or lorsque le calibre des vaisseaux augmente, la circulation sanguine s'accélère. On en pouvait conclure que l'accélération de la circulation commande l'accélération du débit aqueux.

Pareille conclusion n'est pas absolument exacte; Lamy, A. Mayer et F. Rathery ont montré qu'au cours des polyuries provoquées par des injections intra-veineuses de solution de cristalloïdes, on constatait un œdème très marqué du rein; une augmentation notable des espaces intertubulaires; or celle-ci doit jouer un rôle dans l'augmentation de volume du rein.

b) Lorsqu'on compare le *débit de la veine rénale* avec le *débit aqueux de l'urine* (Lamy et A. Mayer), on constate un parallélisme entre ces deux débits; ces expériences sont donc en faveur du rôle de la circulation dans la sécrétion aqueuse. L. Ambard fait remarquer que ces expériences ont le très gros défaut de modifier également l'hydrémie du sang, car il s'agit d'injections intra-veineuses d'eau glucosée ou saccharosée.

c) Lorsque les deux reins reçoivent le même sang, l'un des reins ayant une circulation plus rapide que l'autre, on constate qu'il existe un parallélisme entre la sécrétion aqueuse et la circulation rénale. L. Ambardet Papin énervaient un des deux reins, puis ils provoquaient des excitations nerveuses qui déterminaient des phénomènes vaso-moteurs généralisés. Le rein intact présentait des modifications de volume différentes de celles du rein énervé; or ces modifications de volume étaient accompagnées de modifications parallèles dans le volume d'urine émise.

d) Dans un certain nombre d'expériences, Lamy et Mayer ont montré que malgré l'accélération de la circulation rénale la diurèse diminuait.

Nous conclurons que la circulation rénale peut influer sur le volume de l'eau émise, mais elle ne le fait que d'une façon inconstante.

3° La sécrétion aqueuse dépend pour une part importante de celle des autres constituants de l'urine. — Ce rapport n'existe pas pour les autres constituants entre eux. Ces constituants ne pouvant être éliminés qu'à une concentration déterminée, il existe un rapport défini et obligatoire entre la quantité de ces substances et leur dilution dans l'urine ; c'est ce qu'Ambard a dénommé le *volume obligatoire*.

Cependant il existe une certaine indépendance entre la sécrétion aqueuse et celle des autres substances. Widal n'a-t-il pas montré que certains reins sécrètent bien l'urée et n'éliminent l'eau que très mal (néphrite hydropigène) ; d'autres au contraire présentent une polyurie aqueuse abondante et sécrètent mal les autres constituants de l'urine (néphrite azotémique). Guyon avait insisté sur ce fait que la sécrétion aqueuse devenait remarquablement abondante au moment où les reins étaient le plus altérés.

4° Influence du système nerveux. — On peut déterminer une augmentation de la sécrétion aqueuse en agissant sur le système nerveux : polyurie réflexe dite nerveuse, section du splanchnique, piqûre du bulbe, action sur des centres multiples (plancher du 4e ventricule). Nous renvoyons le lecteur au chapitre des nerfs du rein.

Il existe pour l'eau une certaine dépendance entre sa sécrétion et le système nerveux.

La sécrétion de l'eau semble donc *relativement indépendante* de l'hydrémie, de la vitesse de la circulation dans le rein et de la sécrétion des autres constituants de l'urine. Elle est en partie dépendante du système nerveux.

Seuil et constante sécrétoire de l'eau. — L. Ambard a proposé une hypothèse fort ingénieuse sur la sécrétion de l'eau.

L'eau est une substance à *seuil*. Dans le sang l'eau est en liaison avec les albumines du plasma ; or le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{albumine}}$ tombant au-dessous d'un certain taux, la sécrétion aqueuse pourrait s'arrêter ; c'est ce taux qui serait le *seuil* de l'eau.

Cushny admet également que l'eau est une substance à seuil et il explique sa sécrétion dans sa théorie comme celle des substances à seuil avec réabsorption tubulaire.

Cushny fait jouer comme Ambard un rôle important à la liaison de l'eau avec les protéines du plasma.

Nous avons vu que l'addition de gomme ou de gélatine suffit à diminuer la diurèse.

En appliquant les données précédentes sur les seuils et les constantes, L. Ambard admet une constante sécrétoire calculée avec « l'excès sur le seuil ».

De même L. Ambard admet un travail de concentration de l'eau : « il y a un travail plus petit pour extraire de l'eau d'un sang très riche en eau que pour l'extraire d'un sang pauvre en eau ».

Dans les polyuries, la constante uréo-sécrétoire ne se modifie pas (Chabanier et Joachimides); par suite de l'identité des constantes, la constante aquo-sécrétoire ne doit pas se modifier; l'hydrémie se modifie peu; on en est conduit à admettre que c'est le seuil qui s'abaisse.

Par ingestion d'eau, Chabanier constate que le seuil de l'eau s'abaisse, alors que le seuil du chlore se modifie très peu, s'abaissant légèrement ou plus souvent s'élevant.

L. Ambard conclut que : avec une *hydrémie constante* on aurait :

a) A seuil constant et à circulation accélérée = polyurie;

b) A seuil abaissé et à circulation constante = polyurie;

c) A seuil abaissé et à circulation accélérée = polyurie maxima.

Deux processus joueraient donc un rôle dans la sécrétion aqueuse : la variation de la circulation rénale et la variation du seuil intervenant isolément ou simultanément. Nous ajouterons enfin un troisième processus : le système nerveux qui lui aussi pourrait agir en modifiant le seuil de l'eau.

SEUIL DE L'HÉMOGLOBINE ET DES PIGMENTS BILIAIRES

L'hémoglobine des hématies paraît présenter un seuil (J. Camus) tandis que l'hémoglobine musculaire n'en aurait pas.

Le seuil rénal de la bilirubine serait variable suivant les individus. Ordinairement de 1 gr. par litre, il peut s'abaisser à 0 gr. 50 (Herzfeld et Hemmerli) (1).

ACIDE URIQUE

Le rein normal peut concentrer 20 fois l'acide urique (Myers et Fine).

Il existerait pour Chabanier un seuil de sécrétion.

Sa constante serait de 1,5 à 4 fois plus forte que la constante uréo-sécrétoire comme A. Chauffard, P. Brodin et A. Grigaut l'ont observé.

Chabanier (2) conclut que l'acide urique possède un seuil rénal vrai, que l'atophan abaisse. L. Ambard et Wolf (3) disent avoir remarqué que tout ce qui exagère le métabolisme azoté comme un repas, l'ingestion d'acide chlorhydrique et la sensation de la faim, augmente le débit de l'acide urique sans modifier sensiblement l'uricémie. « Nous pensons qu'il en est ainsi parce qu'au cours de l'exagération du métabolisme, l'organisme fabrique la substance diurétique de l'acide urique; sur la nature de cette substance, nous ne saurions formuler aucune hypothèse. »

La sécrétion de l'acide urique semble augmentée avec la diurèse aqueuse; elle agit ainsi comme une substance avec seuil.

L'acide urique pour Ambard aurait un mécanisme de sécrétion spécial; il suppose que l'acide urique « ne peut franchir tout seul le rein et que, si l'on en retrouve dans l'urine, c'est qu'une autre substance en permet la traversée rénale ».

(1) Ces chiffres sont très différents suivant les auteurs.
(2) *Soc. biol.*, 1921; *XXIVe Congrès français urologique*, 1924.
(3) *Soc. biol. Strasbourg*, 14 mars 1924.

LA THÉORIE DES SEUILS. — CRITIQUE DE CETTE THÉORIE

L'existence d'un *seuil*, pour certaines substances éliminées par le rein, semble devoir être admise. Il paraît démontré que le rein élimine certaines substances dès qu'elles se retrouvent dans le sang tandis qu'il retient certaines autres et ne les excrète que lorsqu'elles atteignent un taux déterminé dans le sang.

Le mot est heureux et exprime fort clairement le phénomène précédent qui constitue une propriété très importante de la glande rénale.

Ce préambule une fois admis, nous devons reconnaître toute la part d'hypothèse qui se fait jour dès qu'on veut utiliser ce phénomène pour expliquer les théories de la sécrétion rénale.

Nous allons reprendre très rapidement les différents faits admis par Ambard basés sur sa théorie des seuils et nous les discuterons ensuite.

Théorie des seuils d'après Ambard. — 1° *Les auteurs ne sont pas d'accord sur la nomenclature des substances dites à seuil et celles avec seuil.*

Ambard classe ces substances de la façon suivante .

Les unes *substances excrémentitielles* sont dites sans seuil : c'est l'urée, les sulfates, les substances colorantes et excrémentitielles, en un mot toutes les substances dont l'organisme n'a pas besoin.

Les autres *sont dites avec seuils :* ces substances comprennent toutes celles dont l'organisme a besoin et qu'il retient jusqu'au taux qui lui est nécessaire : glucose, Cl, Na, K, acide urique, etc.

Cette classification soulève déjà quelques objections. Ambard du reste reconnaît lui-même qu'il ne donne que comme moyen mnémotechnique commode cette façon de repérer en 2 classes ces substances.

Nous voyons que certaines substances dites excrémentitielles ou médicamenteuses comme le brome ont un seuil; que d'autre part certaines subtances probablement nécessaires à l'organisme comme les sulfates, les phosphates n'en ont pas.

Sans doute Chabanier admet que pour le brome il s'agit là « de la transmission d'un caractère physiologique encore présent dans certains groupes inférieurs de la série animale et qui n'a plus l'occasion de se manifester dans les conditions ordinaires et actuelles du milieu vital chez les vertébrés « supérieurs ». Mais il s'agit là d'une explication quelque peu philosophique.

Cushny donne une classification assez sensiblement différente de celle d'Ambard.

Il distingue un premier groupe de substances : glucose, sodium, chlore, bicarbonate et probablement les acides aminés. — Ces corps sont retenus à un taux élevé dans le sang et ne sont éliminés qu'en faible quantité : ce sont les *high threshold bodies.*

Un deuxième groupe est constitué par l'urée, le potassium, les urates qui sont excrétés au contraire en grande quantité par l'urine ; elles ont cependant un seuil, mais ce seuil est peu élevé : *medium threshold*

bodies. Les phosphates entrent dans ce groupe mais ils ont cependant un seuil encore plus bas, *low threshold bodies*.

Le troisième groupe est fourni par les substances qui sont éliminées en proportion directe de leur teneur dans le sang : ce sont les substances sans seuil *no threshold*, la créatinine, l'acide borique, l'iode.

Quant aux sulfates, Cushny admet qu'on ne saurait encore affirmer s'ils doivent rentrer dans le deuxième ou le troisième groupe.

2° L'excrétion des substances dites à seuil est conditionnée par *l'excès sur le seuil*.

Pour démontrer ce fait, Ambard utilise la loi qu'il a proposée sur l'identité des constantes. Au moyen d'un calcul facile il repère cet excès sur le seuil.

Le mode de repérage exige donc qu'on admette l'identité des constantes. Si on nie celle-ci, comme Chaussin, tout le mode de repérage tombe.

On peut donc objecter que dans la théorie d'Ambard ses différentes lois découlent les unes des autres et si on en nie une, on ne peut plus accepter les autres,

Cependant, pour l'excès sur le seuil, on pourrait parfaitement accepter qu'on puisse le repérer autrement que par la technique d'Ambard. La méthode apparaîtrait moins rigoureuse pour Ambard, mais cet excès sur le seuil peut être obtenu autrement que par l'utilisation de la constante.

3° Les *seuils sont mobiles*. Cette mobilité des seuils est certainement une des objections les plus importantes qu'on peut faire à la théorie d'Ambard.

Il est certain que cette mobilité permet d'expliquer toutes les éventualités. Elle est logique, elle donne pour chaque cas une solution, et elle est facile à comprendre. Répond-elle à la réalité des faits. Toute la question est là.

Les qualités que nous reconnaissons à cette théorie en constituent peut-être les points faibles. Grâce à cette mobilité des seuils, tous les phénomènes deviennent explicables et cette hypothèse une fois admise, toutes les objections qu'on peut faire sont inopérantes. Son extrême simplicité déconcerte un peu.

4° Les seuils non seulement sont mobiles, mais leurs mouvements sont *complètement indépendants les uns des autres*. Chabanier modifie chez un sujet le seuil du glucose par la phlorizine, or pendant le même laps de temps le seuil du Cl ne se modifie pas. Le seuil de l'eau s'abaisserait par ingestion d'eau, le seuil du Cl ne se modifierait alors que très peu, s'abaissant légèrement ou plus souvent s'élevant.

Cette hypothèse se heurte à des exceptions que L. Ambard reconnaît lui-même. Pour le brome et le Cl par exemple : leurs seuils ont « partie liée ».

La sécrétion du chlore semble également influencée par l'ingestion de sulfate de soude. André Mayer et Ambard (1) ont montré que chez le sujet sain soumis à un régime achlorurée une adjonction de 10 gr. de sulfate de

(1) *Soc. biol.*, 25 février 1905.

soude au régime, fait baisser notablement l'excrétion chlorurée au-dessous de la quantité de sel ingéré. En 1901 von Barch avait remarqué que certains malades enflaient sous l'influence de cures sulfatées sodiques, mais il ne donnait pas d'explication. En 1909 Staubli et Blum, en 1911 Pfeiffer firent la même constatation à la suite d'ingestion massive de bicarbonate de soude, Widal, Lemierre et Cottoni (1), Widal, Lemierre et André Weill (2) montrèrent les premiers que ces œdèmes relevaient d'une rétention chlorurée. Widal, Lemierre et André Weill (3) ont fait des constatations analogues pour le sulfate de magnésie.

La théorie des seuils d'Ambard peut donc soulever toute une série d'objections; mais une théorie physiologique peut très bien être basée sur des hypothèses. Nous lui reconnaissons le très grand mérite d'avoir apporté beaucoup de clarté dans l'exposé de faits complexes et paraissant disparates. La théorie d'Ambard est extrêmement ingénieuse; apporte-t-elle un élément nouveau en ce qui concerne *les théories de la sécrétion rénale?*

Nature des seuils. — L'objection la plus forte, à notre avis, qu'on puisse faire à la théorie des seuils, c'est que, si elle donne une explication apparente des faits, si elle permet de traduire ces faits d'une façon élégante et facilement compréhensive, elle n'en fournit pas en réalité le *mécanisme intime.*

Dire que deux sujets avec un même taux de glycémie par exemple peuvent faire des glycosuries de valeurs différentes, ou dire que chez ces deux sujets le seuil du glucose étant différent l'excès sur le seuil de l'un est plus fort que l'autre, revient exactement au même.

Dire qu'un sujet avec une forte hyperglycémie peut faire une glycosurie faible, ou dire qu'un sujet fait une glycosurie faible avec une hyperglycémie forte parce que son seuil est élevé; c'est traduire le même phénomène par des expressions un peu différentes sans en donner l'explication réelle?

Pourquoi certaines substances présentent-elles des seuils et d'autres pas? Pourquoi certaines substances ont-elles un seuil « facultatif »? Pourquoi les seuils sont-ils mobiles et quelle est la cause de cette mobilité des seuils?

Ambard nous propose une hypothèse : la *mobilité des seuils*, mais Ambard nous renseigne-t-il sur les agents qui commandent cette mobilité? S'agit-il d'un phénomène exclusivement rénal? S'agit-il au contraire d'une influence nerveuse, ou bien cette mobilité des seuils est-elle réglée par la sécrétion d'une autre glande de l'organisme? Ambard nous donne à ce sujet les deux explications suivantes :

1° L. Ambard admet que le *système nerveux* n'agit pas sur les constantes et n'intervient par conséquent pas sur le débit d'une substance sans seuil; par contre d'après lui le débit d'une substance avec seuil peut augmenter du fait d'une intervention nerveuse. Le système nerveux n'intervient donc en ce qui concerne la sécrétion rénale, que sur les seuils rénaux; il est sans

(1) *Semaine médicale*, 21 juillet 1911.
(2) *Soc. méd. hôp.*, 641, 1912.
(3) *Soc. méd. hôp.* 1912, p. 386.

effet sur la sécrétion des substances sans seuil. Ambard reprend à ce sujet une comparaison qu'il affectionne : « Il semble que la sécrétion rénale soit comparable à certaines administrations où le directeur abandonne une fois pour toutes à une organisation immuable l'expédition des affaires sans intérêt (substances excrémentitielles, substance sans seuil) mais en se réservant le contrôle des affaires importantes (substances nécessaires à la vie cellulaire : substances à seuil). » On pourrait ici encore objecter à Ambard que toutes les substances sans seuil ne sont pas des substances inutiles à la vie cellulaire, et que telle substance sans seuil pour lui est une substance à seuil pour d'autres.

2° L. Ambard a proposé récemment une *théorie physique des seuils*. Etudiant la formation de l'ammoniaque au niveau du rein, il cherche à établir le rôle des ions H+ sur la position des seuils des bases minérales. L'abaissement des seuils des bases minérales serait indépendant de la nature de l'anion en jeu et fonction de la concentration des ions H+.

C'est, à notre connaissance, la seule explication qu'il a proposée pour expliquer la mobilité des seuils.

Cushny donne également des seuils une explication qui se résout en réalité dans la simple affirmation d'un fait : la cellule rénale des tubes contournés peut réabsorber certaines substances et ne pas en réabsorber d'autres. Les substances qu'elles réabsorbent le sont à un taux déterminé qu'il appelle la dilution optima.

En résumé les théories proposées par Ambard pour expliquer la physiologie de la sécrétion rénale sont certainement celles qui, à l'heure actuelle, satisfont le mieux l'esprit. Elles ont le très grand mérite d'apporter une réelle clarté dans la compréhension de ces phénomènes complexes.

Elles constituent par conséquent un progrès très considérable en ce qui concerne nos connaissances sur la physiologie du rein.

Elles soulèvent, à vrai dire, bien des objections, mais quelle théorie n'en soulève pas ?

Elles traduisent par des formules mathématiques fort claires des phénomènes complexes.

Mais elles ne nous fournissent pas en réalité une *explication* de ces phénomènes. S'appuyant sur les hypothèses qu'il propose, Ambard, nous l'espérons fermement, complétera ses recherches puissamment originales en nous donnant la clé même de ces phénomènes et il pourra mettre alors un point final à l'œuvre considérable qu'il a entreprise, s'il est vrai qu'en physiologie, on puisse admettre l'existence de ce point final. Les idées récentes sur le rôle de l'ion H sur les variations du seuil constituent certainement la première hypothèse connue concernant le mécanisme intime des seuils.

SÉCRÉTION DES IONS COMMUNS. — ROLE DES POIDS MOLÉCULAIRES

La sécrétion rénale des diverses substances par le rein doit être étudiée lorsqu'il s'agit d'électrolytes, à l'état d'ions; l'activité des ions donne seule la mesure du phénomène considéré.

Ambard a montré que l'identité des constantes ne peut être admise qu'à la condition de considérer des concentrations *isoioniques* lorsqu'il s'agit d'un électrolyte. Cette hypothèse conduit à deux autres hypothèses.

Théorie additive des ions. — Dans le sang comme dans l'urine, il y a des ions qui sont communs à plusieurs électrolytes différents : à côté de NaCl il y a KCl par exemple; à côté de NaCl il y a $NaHCO^3$ Na^2H PO^4, etc.

Comment seront sécrétés ces ions qui se retrouvent les mêmes dans divers sels.

Ambard discute les deux hypothèses possibles : ou l'ion commun est sécrété séparément pour chaque électrolyte dans lequel il est engagé ou l'ion commun confond ses effets énergétiques sur la cellule rénale pour les différents électrolytes, en d'autres termes, deux groupes d'ions communs excitent-ils parallèlement le rein ou l'excitent-ils additivement. Ambard conclut : « la sécrétion des électrolytes ne paraît possible que parce qu'un certain nombre d'entre eux ont des ions communs et que conformément aux lois de la chimie physique, les mêmes ions ont des effets additifs quelle que soit leur origine chimique. »

En présence d'ions Cl liés à des cations différents, c'est-à-dire en présence de chlorures différents nous n'avons qu'à nous occuper du total des ions et non de leur origine.

Théorie relative à la dissociation des électrolytes. — On peut pous les iodures, les sulfates, admettre la conception d'une sécrétion purement ionique, l'erreur résultant de la non-observation du débit moléculaire se trouvant pratiquement nulle par suite de la très forte ionisation de ces substances étant donnée leur faible concentration. Il n'en est plus de même pour NaCl. Ambard admet que seul Cl commande le débit et il base tous ses calculs sur cette hypothèse mais ce n'est qu'une hypothèse.

Rôle des poids moléculaires. — Pour des concentrations isomoléculaires dans le sang, les débits moléculaires sont en fonction directe du poids moléculaire. Plus le poids moléculaire est élevé, plus l'augmentation du débit moléculaire sera grande.

Par conséquent les grosses molécules se sécrètent plus aisément que les petites.

NERFS DU REIN

ACTION DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

I

LES NERFS DES REINS ET LEURS TERMINAISONS

Ganglions semi-lunaires et aortico-rénaux. — L'innervation du rein est assurée par les deux *plexus rénaux pairs* issus du plexus cœliaque. Le plexus cœliaque est constitué par une série de ganglions dont les principaux sont les deux ganglions semi-lunaires et les deux ganglions aortico-rénaux.

Le ganglion *semi-lunaire droit* reçoit à son extrémité externe le nerf grand splanchnique et à son extrémité interne le pneumogastrique ; l'ensemble constitue l'anse mémorable de Wrisberg. La concavité du ganglion reçoit le phrénique droit ; la convexité, des filets du petit splanchnique.

Le ganglion *semi-lunaire gauche* reçoit par son extrémité externe le grand splanchnique, le pneumogastrique n'atteint sa corne interne que d'une façon exceptionnelle. Le phrénique et le petit splanchnique se comportent comme à droite.

Les extrémités internes des deux ganglions sont réunies par de gros filets aplatis.

Plexus rénal. — Les filets du plexus rénal proviennent de la partie inférieure du plexus solaire et particulièrement du ganglion aortico-rénal correspondant.

Le plexus rénal reçoit en outre directement le nerf rénal postérieur ou 3e splanchnique formé par le 12e ganglion thoracique, quelques filets du petit splanchnique et enfin un rameau provenant du premier ganglion sympathique lombaire. Le plexus rénal entoure l'artère rénale et ses branches lui constituant un réseau à mailles allongées ; il semble bien que la veine rénale ne présente que très peu de filets nerveux à sa face antérieure (Flan-

drin). Ce plexus présente sur son trajet quelques renflements ganglionnaires dont l'un nommé ganglion rénal postérieur. Renner estime qu'aucune cellule ganglionnaire ne pénètre dans le parenchyme.

Il fournit *des plexus collatéraux :* un autour de l'artère capsulaire (capsule surrénale), un autour de l'artère spermatique et un autour de l'uretère.

L. Ambard insiste enfin sur *les nerfs du péritoine pré-rénal* (sympathique,

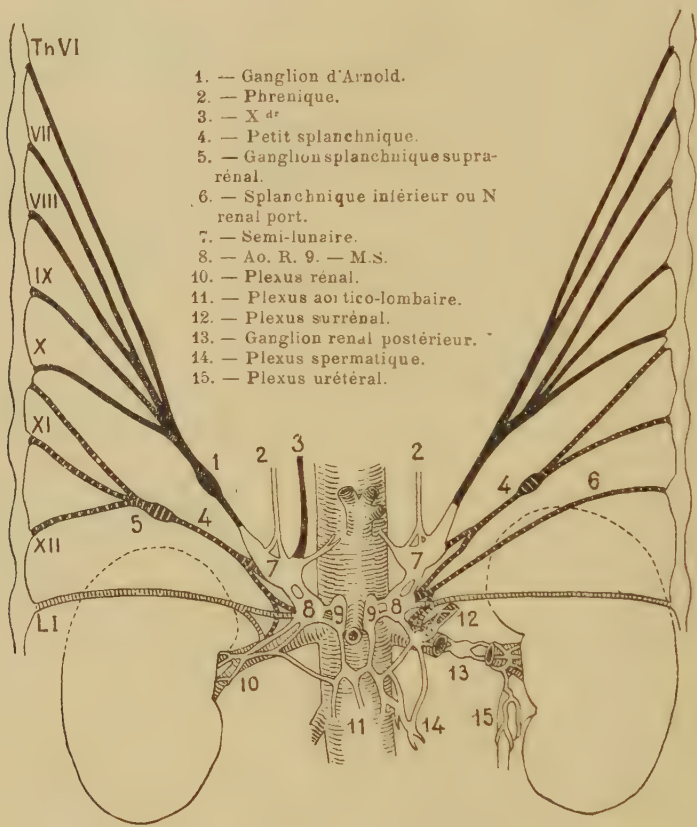


Fig. 26. — Schémas des nerfs des reins.

nerfs lombaires et sacrés, pneumogastrique) ; ils présentent des terminaisons sous forme de corpuscule de Pacini et de boutons terminaux non encapsulés.

Terminaisons nerveuses. — On peut distinguer les terminaisons suivantes :

a) *Terminaisons dans les parois vasculaires.* — Elles ont pu être suivies jusque sur les artères de petit calibre dans la couche profonde de l'adventice et dans la musculaire (Retzius et d'Evant).

b) *Terminaisons dans les corpuscules de Malpighi.* — On a suivi ces termi-

naisons sur les vaisseaux afférents et efférents et sur le glomérule lui-même (Smirnow) (capsule de Bowmann, glomérule) ; certains filets pénètrent entre les anses vasculaires.

c) *Terminaisons sur les canalicules.* — Il semble qu'il existe des filets se terminant entre les cellules épithéliales et provenant des plexus péri-artériels. Les recherches sont encore très incomplètes.

d) *Terminaisons libres sensitives.* — Smirnow et Kölliker décrivent des terminaisons sensitives dans les reins et la musculature lisse du bassinet, dans le tissu conjonctif de l'adventice et dans la couche moyenne des vaisseaux rénaux, dans la capsule du rein.

e) *Nerfs de la capsule.* — La capsule pour d'Evant reçoit de nombreux filets provenant des vaisseaux rénaux, de la capsule surrénale et directement du spermatique. Ces filets se terminent soit dans les éléments musculaires de la capsule, soit dans ses petits vaisseaux, soit par des corpuscules terminaux à renflement isolés (terminaisons sensitives probables).

On a écrit à tort (Rovsing) que la capsule était innervée par les nerfs dorsaux et lombaires.

f) *Nerfs du bassinet et des calices.* — Il existe des terminaisons motrices (musculature lisse du bassinet) et des terminaisons sensitives (renflements en forme de boutons sous l'épithélium).

Origine des branches du splanchnique. — Les fibres rénales du *splanchnique* quittent la moelle au niveau des 6e aux 10e paires dorsales, quelques-unes même proviennent de la 4e D et d'autres proviennent des 3e et 4e lombaires (Bradford, 1885).

L. Ambard (1) donne comme origine :

Nerf *grand splanchnique :* 6e à 9e ganglions thoraciques ; parfois du 5e ou 4e et du 10e ; jamais du 1er et 12e.

Le *petit splanchnique :* 10e, 11e et 12e ganglions thoraciques.

3e *splanchnique* (*nerf rénal postérieur*), 12e ganglion thoracique, parfois un petit filet réunit le 12e au 1er lombaire.

Jost admet même l'existence de branches provenant du sympathique abdominal.

François Franck et Hallion, Burton-Opitz et Lucas estiment que chaque splanchnique se distribue seulement au rein du même côté.

(1) *Rapport Congr. internat. urologie,* avril 1924.

II

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LA SÉCRÉTION RÉNALE

On peut avec L. Ambard distinguer :
Une influence trophique ;
Une influence vaso-motrice ;
Une influence sécrétoire ;
Une influence sensitive.

A. — INFLUENCE TROPHIQUE

Si on s'en tient aux expériences de Carrel et de Lobenhoffer, le rein greffé continue à fonctionner et ne présente aucune altération.

Lobenhoffer conclut que le rein est un organe indépendant contenant son centre nerveux automatique et présidant au fonctionnement de son système sécréteur. Ce serait un organe automoteur comme le cœur (Zondeck).

Kœneeke est au contraire d'un avis tout opposé ; les reins greffés présentent des altérations anatomo-pathologiques très intenses.

Cl. Bernard (1) admettait avec Marchand, J. Muller, Peepers, A. Moreau, que l'énervation des reins amenait la mort de l'animal avec « désorganisation des reins ». Il pensait qu'ainsi « on a perverti complètement les phénomènes de nutrition rénale » et qu' « une substance putride se trouve entraînée dans le torrent circulatoire ». Ces conclusions semblent bien avoir été infirmées dans la suite, mais il est intéressant de constater que Cl. Bernard admettait la possibilité pour un rein malade de sécréter des substances toxiques ; n'est-ce pas là l'ébauche de la théorie des néphrotoxines.

B. — INFLUENCE VASO-MOTRICE

Cette influence a été la seule admise pendant fort longtemps (Cl. Bernard, Becheterew, Asher, Eckhard, Vinci, Kahler, Starling, Cushny, etc.). Il est du reste encore classique de dire que le système nerveux n'agit sur le rein que par l'intermédiaire des nerfs vaso-moteurs (2).

L. Ambard insiste sur ce fait que l'accélération du cours du sang nécessitée par la polyurie n'est pas conditionnée par un relèvement de la pression artérielle et se fait uniquement par le jeu des vaso-moteurs qui dilatent les capillaires et déterminent des variations de vitesse de la circulation intrarénale ; l'état de la pression artérielle est tout à fait secondaire.

(1) *Liq. de l'organisme* , t. II, p. 34.
(2) *Traité Physiol.*, Fredericq.

Action du splanchnique. — 1° *Excitation du splanchnique* (Cl. Bernard, Eckhard, Jungmann).

α) Cette excitation provoque en même temps qu'une *vaso-constriction* dans les autres organes abdominaux une vaso-constriction dans le rein, que Bradford a pu mettre en évidence par l'oncomètre, il s'ensuit une diminution ou un arrêt de la sécrétion urinaire. Eckhard estime qne cette action est unilatérale, Jugmann la considère comme bilatérale.

Tournade et Hermann (1) ont montré que si l'excitation unilatérale d'un splanchnique amène une vaso-constriction des deux reins, la vaso-constriction du rein à splanchnique excité est bien plus précoce ; le rein hétérolatéral présente cette vaso-constriction retardée que les nerfs soient intacts ou sectionnés. On doit en conclure que le splanchnique n'agit de par son excitation directe que sur le rein homo-latéral ; la vaso-constriction tardive de l'autre rein étant due à une sécrétion intensifiée d'adrénaline.

β) Bradford admet l'existence de fibres vaso-dilatatrices provenant plus spécialement des 11e et 12e D ; mais cette dilatation est masquée par l'effet brutal du vaso-constricteur. Pour la mettre en évidence il faut utiliser une stimulation électrique très lente, le volume du rein augmente alors que la pression sanguine reste inchangée ou tombe.

2° *La section d'un splanchnique* est suivie d'une exagération de la sécrétion urinaire (Cl. Bernard) (2). Cette action serait unilatérale (Eckhard) (3). Jungmann, Cl. Bernard constatent de plus que l'urine était sanguinolente.

Cette polyurie est nette chez le chien, par contre chez le lapin, à la suite de la section d'un splanchnique, la sécrétion cesse par abaissement beaucoup plus marquée de la pression artérielle que chez le chien.

La section des deux splanchniques peut abaisser la pression sanguine à un point tel que la sécrétion urinaire diminue; les vaisseaux rénaux sont bien dilatés mais l'accumulation de sang dans les autres organes abdominaux diminue l'apport du liquide sanguin au rein.

L'anesthésie des splanchniques produit le même effet que leur section (Neuwirt) (4).

3° L'*excitation faradique du bout central du grand sympathique cervical*, contrairement à ce qu'admettait Masius, ne provoque ni la diminution, ni l'arrêt de la sécrétion dans les deux reins.

Action du vague. — *a*) L'*excitation* du vague au niveau du cou détermine par suite des phénomènes d'inhibition cardiaque une chute marquée de la pression sanguine. Il en résulte une diminution ou un arrêt total de la sécrétion urinaire (Goll-Eckhard) (5).

b) Si on *excite le vague* en supprimant l'action cardiaque (soit par excitation des filets du vague sur l'œsophage soit en paralysant les fibres cardia-

(1) *Soc. biol.*, mars 1926.

(2) *Leçons sur les propriétés physiologiques et les altérations pathologiques des liquides de l'organisme*, 1857, II.

(3) *Beiträge Zur. Anat. u. Physiol.*, 1873.

(4) *IIe Congrès international Urol.*, 1925.

(5) *Beiträge zur Anat. u. Phys.*, 1873.

ques par l'atropine) : on ne constate *aucune modification* de la sécrétion urinaire, Cohnhein et Roy, Bradford (1) et Walravens (2), Burton et Opitz, Pearce.

Par contre, Arthaud (3) et Butte, Corin ne sont pas de cet avis.

Le rôle du vague sur la sécrétion urinaire a fait l'objet d'études nombreuses ; l'action suspensive sur la diurèse par excitation du bout périphérique au niveau du cou est admise par tous les auteurs. Par contre ceux-ci sont loin d'être d'accord sur sa signification. Trois hypothèses ont été émises :

1° Le *pneumogastrique détermine une vaso-constriction rénale.* Il existerait des fibres nerveuses agissant directement sur la circulation rénale, Masius (4), Arthaud et Butte, Corin, Schneider et Spiro (5). Si l'atropine empêche cette action c'est qu'elle paralyse les terminaisons nerveuses rénales de X ;

2° Le *pneumo-gastrique ne renferme pas de fibres nerveuses agissant directement sur la circulation rénale ou la diurèse.* La vaso-constriction est due aux phénomènes d'anémie bulbaire provoqués par la chute de la pression artérielle. Cette vaso-constriction intervient pour une certaine part dans l'arrêt de la diurèse (Walravens, Béco et Plumier) (6) ;

3° Le *pneumogastrique présente des fibres possédant une action suspensive sur la diurèse* agissant directement sur la sécrétion (Anten) (7).

Fusakichii-Nakazava en utilisant la perfusion rénale étudie l'action du pneumogastrique et l'influence de l'asphyxie, de la pilocarpine, de l'atropine. Il conclut que le pneumogastrique n'a aucune action sur la circulation rénale et que le sympathique a une action vaso-constrictive et vaso-dilatatrice.

Sava Taditch constatant la diminution de volume du rein à la suite de l'excitation du pneumogastrique, l'explique par deux causes : d'une part, la chute de la pression artérielle (par action sur le cœur), d'autre part, secondairement par une hypersécrétion adrénalinique due à une excitation du vague.

L'excitation du bout central du nerf dépresseur amène une chute de la pression et une diminution ou un arrêt de la diurèse ; ces phénomènes se produisent encore après section du pneumogastrique (Beco et Plumier).

Action médullaire. — La section de la moelle cervicale arrête la sécrétion chez le chien et chez le lapin (Cl. Bernard) en abaissant la pression artérielle. Chez le chat, Cushny établit que la destruction de la moelle doit être plus complète.

Étude de l'action vaso-motrice. — Cette action serait la *seule* pour Claude Bernard, Bechterew, Asher, Eckhard, Vinci, Kahler, Starling, Cushny, etc.

(1) *J. of Physiol.*, 1887.
(2) *Arch. ital. Biol.*, 186, 1699-198.
(3) *Soc. Biol.*, 87-90.
(4) *Bull. d. Acad. Roy. Belgique*, 1888.
(5) *Ann. Soc. méd. chir., Liége*, 1896.
(6) *Arch. internat. Phys.*, 1906-1907, 265.
(7) *Arch. intern. Pharmacodyn. et thérap.*, 1906.

Le nerf vague ne contiendrait pas de fibres vaso-motrices pour le rein; il n'agirait qu'indirectement par son action sur le cœur.

Le splanchnique envoie au rein des fibres vaso-constrictives et quelques fibres vaso-dilatatrices.

La *stimulation* du splanchnique diminue le flot sanguin à travers le rein et influe ainsi sur la sécrétion urinaire qu'il diminue.

La *section* du splanchnique augmente le flot sanguin à travers le rein et exagère la sécrétion de l'urine, qui pour Cushny ne présenterait aucune modification spéciale différente de celle des urines de diurèse en général. Jungmann signale cependant l'augmentation de la concentration des chlorures, mais Cushny admet que la polychlorurie est le signe habituel de toutes les urines de polyurie de lapin, ce qui est pour le moins contestable.

Burton Opitz, (1) et Lucas (1909) ont mesuré le débit de la veine rénale chez le chien à la suite de l'excitation ou de la section du splanchnique et confirment les résultats précédents.

Cette action vaso-motrice du système nerveux sur la circulation rénale est du reste encore très mal connue; les nerfs constricteurs interviennent sur les vaisseaux afférents ou efférents ou sur les deux à la fois et les veinules. Peut-être s'agit-il d'actions isolées se faisant par des fibres différentes? On conçoit alors qu'en faisant varier la distribution du sang dans certaines parties du rein, la composition même de l'urine puisse s'en trouver influencée. Cushny, qui insiste sur ces points, conclut que les seules modifications constatées au niveau du rein sont : la diminution du volume total de l'organe, la chute de la pression veineuse durant la vaso-constriction avec diminution du débit de la veine rénale, enfin la diminution dans le volume de l'urine.

Les nerfs vaso-dilatateurs du rein sont moins développés, que pour les autres organes internes; d'après Bayliss, en effet, lorsque le nerf dépresseur est excité, le volume du rein se modifie parallèlement à celui de la pression sanguine tandis que le volume de l'intestin et de la plupart des organes internes augmente par suite de la vaso-dilatation qui se produit. Cushny rapproche ce fait de celui constaté par Gottlieb et Magnus : sous l'influence de la digitale, la constriction des vaisseaux rénaux est moins marquée que celle des artérioles mésentériques.

C. — INFLUENCE SÉCRÉTOIRE

Le système nerveux envoie au rein des fibres agissant directement *sur la sécrétion.*

L'existence de nerfs spécifiques sécrétoires n'est admise que par peu d'auteurs.

Rohde, Ellinger el Hirt, Jost, Anten décrivent des fibres sécrétrices.

Pour Ellinger et Hirt les nerfs rénaux supérieurs seraient vaso-constricteurs; ils régulariseraient le débit de l'eau et les dissocations électrolytiques de certains éléments constitutifs de l'urine.

(1) *Pfluger's archiv. f. des Gesem. Physiol.*, 1909.

Les nerfs rénaux inférieurs interviendraient sur la concentration en ions H, agissant sur la formation de l'ammoniaque et l'élimination des acides et des phosphates,

Guillaumin, M. P. Weil pensent que le système nerveux joue un rôle dans la sélection des molécules acides ou alcalines (pseudo-phosphaturie nerveuse).

Delaunay se fondant sur l'action de la pilocarpine qui diminue la sécrétion, tandis que l'atropine l'augmente, admet l'existence de nerfs excito-sécréteurs. Théohari et Todder, Courmont et André ont même décrit des modifications structurales en rapport avec des phénomènes de sécrétion.

Masius, Arthaud et Butte décrivent des fibres sécrétrices venant du pneumogastrique; leurs techniques ont été critiquées par Beco et Plumier et Walravens. Asher et Pearce en stimulant les fibres du vague au-dessous des fibres cardiaques, durant 10 minutes, comparaient l'urine sécrétée avant et pendant la période d'excitation ; il existerait pour eux des fibres sécrétrices. Mauerhofer estime que l'excitation électrique du vague provoque la polyurie avec augmentation de la sécrétion des électrolytes, mais ses expériences manquent de précision.

Zoja (1) conclut qu'une « innervation sécrétrice n'est pas démontrée et ne peut être admise ». Bittmann au contraire pense qu'il existe des nerfs sécréteurs (2), c'est également l'avis de Serès. Gottlieb et Magnus concluent que bien que nous ignorions encore s'il existe une innervation fonctionnelle rénale celle-ci semble infiniment probable.

Ambard admet l'existence d'une action du système nerveux *sur les seuils;* il en résulte que le débit de toute substance avec seuil doit pouvoir augmenter du fait d'une intervention nerveuse. Il s'appuie sur les expériences de P. Jungmann et Er. Meyer (3). Des lapins sont mis au régime achloruré et les urines de chaque rein recueillies séparément ; on constate qu'elles sont de volume identique et qu'elles renferment la même quantité de Cl. Le splanchnique gauche est sectionné; l'urine du rein gauche devient immédiatement plus abondante et plus riche en chlorures que celle du rein droit; puis la sécrétion au bout d'un certain temps redevient identique des deux côtés. On pratique alors la piqûre du plancher du 4e ventricule, l'urine du rein droit devient plus abondante et plus riche en chlorures.

Lors de la section du splanchnique « il y a une excitation nerveuse temporaire du rein innervé par le splanchnique sectionné, d'où polyurie et chlorurie transitoire ». Plus tard la piqûre du bulbe excite le splanchnique, seul le rein non énervé répond à cette excitation; polyurie et polychlorurie. Jungmann et Meyer (3) avaient comparé cette polychlorurie nerveuse sans hyperchlorurémie à la polychlorurie théobrominique et avaient simplement conclu à l'existence des nerfs sécréteurs. L. Ambard va plus loin dans l'explication du phénomène ; il fait remarquer que dans les expériences pré-

(1) *Rapport Congrès urologie*, 1924.
(2) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(3) *Arch. für Exp. Path. u. Pharmak.*, 24 juillet 1913.

cédentes, non seulement la quantité totale de Cl éliminé a augmenté mais encore la concentration du Cl urinaire s'est élevée ; il doit donc nécessairement en résulter une augmentation de l'excès sur le seuil, mais puisque la chlorémie est restée identique, c'est que le seuil s'est abaissé. Il conclut que le système nerveux qui est sans action sur une substance sans seuil, intervient sur la *mobilité du seuil* et aussi sur la sécrétion des substances à seuil. Si, écrit Ambard, « on est resté si longtemps à donner la signification réelle de ces faits, c'est que pour la glycosurie nerveuse, à l'action spéciale du système nerveux sur le rein se surajoutait une action humorale (hyperglycémie) et pour la polyurie aqueuse un élément circulatoire qui à lui seul peut intervenir sur la sécrétion de l'eau; mais en étudiant l'hyperchlorurie nerveuse, la production du phénomène ne peut être attribuée ni à la vaso-dilatation ni à l'hyperchlorurémie qui n'existe pas ».

D'après L. Ambard la piqûre du plancher du 4e ventricule de Cl. Bernard agirait donc sur la sécrétion rénale par un mécanisme complexe dans lequel rentrerait une action sur les seuils.

Marshall et Kolls donnent une autre explication de la polychlorurie. Pour eux la sécrétion des chlorures est un acte purement passif du rein d'origine circulatoire, tandis que la sécrétion des sulfates est un mouvement actif du rein; la première est modifiée par la section du splanchnique, la seconde ne l'est pas; il ne s'agit pas là, par conséquent, d'une action nerveuse sécrétoire.

Carnot et Rathery ont abordé le problème d'une autre façon (1). Ils ont recherché l'action du système nerveux sur la sécrétion du rein perfusé.

Dans leur dispositif expérimental le rein perfusé étant irrigué par une circulation étrangère à l'organisme, et n'étant rattaché à celui-ci que par ses connexions nerveuses que l'on avait eu grand soin de respecter, la mort brusque de l'animal ou la section des pneumogastriques ne peut influer sur le *rendement* que par la suppression du système nerveux vaso-moteur ou sécrétoire.

La notion du *rendement* est ici capitale et doit remplacer celle de la simple sécrétion urinaire Le rendement est le nombre de centimètres cubes ou de grammes sécrété par 1 litre de liquide perfuseur : « C'est donc le rapport entre la quantité sécrétée et la quantité perfusée dans un même temps. Ce rendement exprime d'une façon très simple l'intensité du travail sécrétoire du rein.

Si on tue brusquement le chien au cours d'une perfusion par section du bulbe, ou si on sectionne d'abord les pneumogastriques, puis qu'on sectionne le bulbe, on note les phénomènes suivants :

	Vitesse du sang à la minute en cm³.	Glucose.	Rendements. NaCl.	Rendements. Eau.
	—	—	—	—
Chien X :				
Animal vivant	7,2	4,8	9	9,9
Animal mort	13,4	6,8	11	13,7

(1) *Soc. biol.*, 28 mai 1921.

	Vitesse du sang à la minute en cm³.	Glucose.	Rendements. NaCl	Eau.
	—	—	—	—
Chien Y :				
Animal vivant	10,5	6,45	15,8	10,8
Animal mort	13,5	9,97	17,8	14,7

Chien Z :

	Volume sang par minute. en Cm³	Rendements Glucose.	Urée.	NaCl.	Eau.
	—	—	—	—	—
Animal vivant . . .	35	2,84	3	2,7	3,4
Section des pneumo-gastriques au cou. .	15	15,6	50,9	18,6	27
Animal mort	23	20,3	66	33,7	43

Il existe donc une augmentation considérable du rendement en eau, en urée, en NaCl, en glucose; augmentation qui se manifeste dès la section des pneumogastriques et qui est beaucoup plus intense encore par section du bulbe.

Cette augmentation du rendement ne peut s'expliquer dans les expériences précédentes que par la suppression du système nerveux, vaso-moteur ou sécrétoire.

Il ne saurait s'agir d'une action vaso-motrice, car celle-ci ne produit qu'une augmentation du débit sanguin qui diminue le rendement au lieu de l'augmenter, comme nous l'avons vu dans des expériences de perfusion.

C'est donc par la suppression de l'innervation sécrétoire que la mort de l'animal entraîne une brusque augmentation dans le rendement du rein perfusé.

Il s'ensuit qu'on doit admettre l'existence des nerfs fréno-sécréteurs du rein.

Dans ces expériences, le rein est parcouru par un sang dont la composition n'a pas varié, et cependant l'excrétion de l'urée, des chlorures, du glucose s'est modifiée. Le système nerveux agirait donc non seulement sur les substances à seuil, mais sur les substances sans seuil. La conclusion est ici quelque peu différente de celle d'Ambard.

D. — INFLUENCE SENSITIVE

Normalement le rein présente une sensibilité presque nulle ; le fait est facile à mettre en évidence dans les interventions chirurgicales ; les actes douloureux sont la traction et la ligature du pédicule et le refoulement du péritoine ; Kappis a insisté sur la très grande sensibilité du péritoine de la région pré-rénale, principalement au niveau du pédicule. Aussi, pour pratiquer la néphrectomie de façon indolore, doit-on après l'anesthésie locale ou régionale effectuer l'anesthésie des splanchniques.

Le bassinet par contre présente une sensibilité manifeste (Müller à l'encontre de Wilms et Lennander) ; la distension brusque du bassinet provoque la douleur pyélique ; la capacité anatomique du bassinet sur le cadavre (15 à 20 cmc.) est très supérieure à sa capacité physiologique (3 à 7 cmc.) ; lorsque

cette capacité est dépassée la douleur apparaît. Elle est d'abord ressentie sous les fausses côtes en avant dans la ligne mamelonnaire, elle devient ensuite lombaire, gagne l'uretère, la vessie, les organes génitaux, la cuisse. La sensation au froid et au chaud est parfaitement ressentie.

A *l'état pathologique*, le rein devient sensible (néphrite douloureuse hématurique); cette douleur n'est pas due à une distension de la capsule car elle s'observe dans les reins atrophiques (Muller).

Le symphatique paraît bien être le nerf sensitif du rein et du bassinet. Gino Pieri (1) remplace l'énervation par la ramisection (12e dorsale et 1re lombaire); il s'agit là non d'une sensibilité consciente mais d'une sensibilité à la douleur; « un homme n'est pas conscient de ce fait qu'il a des reins ». (Owen).

L'existence de cette sensibilité rénale a conduit à pratiquer chez certains malades l'énervation du rein (Papin, L. Ambard, Legueu). Les douleurs disparaissent à la suite de cette intervention qui paraît ne pas modifier d'une façon générale le fonctionnement du rein.

Kappis a montré que la section de la moelle entre les segments dorsaux 8 et 9 amenait la suppression de la sensibilité du rein, de l'uretère ou des tissus voisins. Pottenger admet que le segment médullaire est compris entre la 6e dorsale et la 1re lombaire.

La section des deux splanchniques pour certains auteurs ne supprime pas la sensibilité des reins ni des uretères.

Le pneumogastrique n'a aucun rôle dans la conduction de la douleur rénale.

E. — *INFLUENCES RÉFLEXES*

A. — ***Réflexes sensitifs***. — Les urologistes ont décrit les réflexes réno-rénaux, réno-vésicaux, réno-testiculaires ou ovariens.

Un rein malade peut déterminer des phénomènes douloureux sur le rein du côté opposé ; on a signalé des cas où seul le rein sain est douloureux.

On a décrit des réflexes urétéro-vésicaux (L. Bazy) et vésico-rénaux unilatéraux (Guyon et Legueu).

Il existe également à la suite d'affections rénales des douleurs sur le trajet des derniers nerfs intercostaux et des nerfs du plexus solaire ; on a parfois même signalé des éruptions de zona se surajoutant aux phénomènes douloureux.

B. — ***Réflexes sécrétoires***. — *Anuries réflexes*. — Brown-Séquard a produit l'anurie par pincement de la peau du ventre, Claude Bernard, Lamy et Mayer, par la simple ouverture du péritoine.

Roy et Cohnheim, Bradford, constatent à la suite de l'excitation des nerfs sensitifs un réflexe rénal vaso-constricteur (les racines postérieures des

(1) *IIe Congrès intern. urol.*, 1925.
(2) *Presse méd.*, 8 septembre 1926.

derniers nerfs dorsaux font exception à cette règle, car leur excitation provoquerait de la vaso-dilatation).

Bittmann signale l'existence de zones dermiques en connexion avec l'origine glandulaire (sympathique) ; il se produit, à la suite d'une irritation de ces zones après énervation rénale, une action sur le rein opposé (1).

Influence de la réfrigération cutanée. — [Wertheimer (2), Delezenne (3)]. Wertheimer constate une diminution du volume du rein, une chute de la pression et du flot sanguin dans la veine rénale. Ces phénomènes ne se produisent pas quand les nerfs rénaux sont sectionnés.

Delezenne constate une diminution de la sécrétion urinaire en même temps qu'une élévation de la pression sanguine. Cette vaso-constriction réflexe dure très peu de temps et doit être distinguée des effets produits par une exposition plus prolongée au froid qui, chez l'homme, arrête la sécrétion sudorale et détermine une augmentation de la sécrétion urinaire par accumulation d'eau dans le sang et les tissus.

Réflexe vésical et urétéral. — *Anuries réflexes.* — On a décrit une anurie complète par lésion d'un seul rein (calcul); une obstruction incomplète d'un uretère provoque dans l'autre rein une exagération de la diurèse avec polychlorurie et hyperacidité.

Spalitta, Donnadieu, Hammeshaft auraient obtenu expérimentalement des phénomènes d'anurie en intervenant sur un seul rein (ligature de l'uretère). Ambard fait remarquer que ces cas sont en réalité exceptionnels. Goetzl n'aurait pu arriver à les reproduire. Pflaumer critique toutes les expériences antérieures et n'admet pas ces anuries réflexes (4). Newhirt dans un cas d'anurie réflexe humaine calculeuse aurait fait cesser l'anurie par l'anesthésie des deux splanchniques.

Le cathétérisme urétéral amène très souvent une phase d'anurie passagère chez le chien; nous l'avons maintes fois constaté.

Serès étudiant les modifications de la sécrétion rénale par distension ou faradisation de la vessie chez le chien, constate que ces phénomènes ne se produisent plus après l'énervation des pédicules rénaux; il en conclut que la transmission des excitations de la vessie arrive au rein par voie nerveuse : il s'agit de filets des sympathiques partant du ganglion mésentérique inférieur ou vésico-rénal (ganglion central de Serès) : il y aurait 2 branches descendantes et 2 branches ascendantes.

Polyuries réflexes. — Steyrer, à la suite de l'introduction d'un cathéter dans l'uretère constata une polyurie marquée du côté opposé. On constate une augmentation de la sécrétion après obstruction partielle de l'uretère sous légère anesthésie ou même sans anesthésie chez les animaux.

Brodie, Cullis, Pfaundler, Schwartz. Lombroso, Lucas, ont fait des constatations analogues relatives à ces polyuries réflexes.

(1) *IIe Congrès intern. urol.*, 1925.
(2) *Arch. Phys.*, 1894.
(3) *Arch. Phys.*, 1894.
(4) Voir chapitre : Interventions expérimentales sur l'uretère.

REINS ÉNERVÉS

L'énervation du rein donne des renseignements fort intéressants au point de vue de la physiologie de la sécrétion rénale.

L'énervation du rein peut se faire de trois façons:

1° Suivant le procédé d'Ambard et Papin ;

2° Par la transplantation de l'organe ;

3° Par le procédé de Carnot et F. Rathery en utilisant la perfusion.

1° ***Énervation du rein par le procédé d'Ambard et Papin.*** — L. Ambard et Papin (1) énervaient complètement l'un des reins en détruisant soigneusement le plexus rénal par dissection des rameaux dans la gaine vasculaire et décapsulation rénale ; ils y ajoutaient une alcoolisation locale. On prive ainsi le rein d'une partie de son innervation, mais il n'est pas absolument démontré que l'énervation soit complète (nerfs dans les tuniques des vaisseaux par exemple). Les auteurs constatèrent les faits suivants :

a) Le *rein ainsi énervé sécrète* une urine absolument identique à celle du rein non énervé : *volume, concentration uréique, concentration chlorurée ;*

b) Si on fait subir à ce rein certaines influences expérimentales, on s'aperçoit que le rein énervé *répond d'une façon différente* de celle du rein sain. Par exemple, si on expose l'animal à des variations marquées de température, notamment au refroidissement, le rein énervé répond par une polyurie marquée. Après piqûre du bulbe, si le rein a été énervé auparavant, la polychlorurie ne se produit pas. Pas contre, avant comme après l'énervation, la théobromine provoque de la polychlorurie. Il en résulte que l'on peut admettre que la théobromine agit directement sur la cellule rénale en abaissant le seuil de Cl.

c) Au moment de l'énervation, il existe une *polyurie transitoire avec polychlorurie* mais cette polyurie est éphémère (quelques heures).

La section des nerfs du plexus rénal provoque pour Krimer, Brachet, Muller et Peipers une albuminurie non encore expliquée.

L'énervation unilatérale ne produit que peu de troubles ; par contre l'énervation bilatérale amènerait des signes d'insuffisance rénale et la mort par urémie (Serès) (2).

2° ***Transplantation du rein*** (3). — D'après les recherches de Carrel et Lobenhoffer, un animal peut vivre plusieurs mois, voire même plusieurs années, avec *un seul rein* transplanté (l'autre rein étant ensuite enlevé). Un rein dont les nerfs ont été sectionnés peut donc assurer une dépuration rénale suffisante pour assurer la vie. Mais on peut objecter d'une part que de nouvelles connexions nerveuses peuvent se produire et que d'autre part la

(1) *Arch. intern. Physiol.*, VIII, 1909.
(2) *IIe Congrès intern. Urol.*
(3) Voir chapitre spécial.

sécrétion rénale n'est pas normale, car les auteurs n'ont pas fait d'étude complète du fonctionnement rénal ni de comparaison avec un rein resté en place.

Quinby en 1916, après section du rein, puis replacement de l'organe après suture des vaisseaux et de l'uretère, constate, en comparant la sécrétion des deux reins, que le rein opéré sécrétait plus que l'autre. Au bout d'un certain temps, les sécrétions redevenaient identiques.

Le rein ainsi transplanté répond de la même façon qu'un rein normal à l'excitation produite par la théobromine, la caféine, l'urée et les solutions salines hypertoniques (Quinby, 1917).

3° ***Procédé Carnot et F. Rathery***. — Nous l'avons décrit plus haut. Il s'agit, au cours d'une perfusion faite chez l'animal vivant de pratiquer la section de la moelle ou des pneumogastriques. C'est une méthode purement expérimentale.

Conclusions. — Un rein énervé continue à sécréter. A la suite de l'énervation du rein, Ustimovitch (1870) et beaucoup d'autres auteurs constatèrent de la polyurie.

Frey (1907) note que le Δ de l'urine continue à être plus élevé que celui du sang, Knoll note une réduction de la concentration des sels et de l'urée avec augmentation de leur quantité totale excrétée.

Grek constate l'augmentation des chlorures et en concentration et en quantité globale; Jungmann et Meyer observent la polyurie immédiate avec polychlorurie sans modification du taux des chlorures sanguins. Bailey et Bremer retrouvent cette polyurie au cours du diabète insipide expérimental, la piqûre du plancher du IIIe ventricule détermine le diabète insipide ; l'énervation secondaire du rein amène une polyurie surajoutée qui est du reste temporaire.

Cette polyurie serait purement passagère pour Papin, Ambard (1), Legueu. Le rein énervé fonctionnerait comme un rein normal, avec cette différence que l'on peut faire apparaître l'anomalie de sécrétion qui reste latente, en soumettant l'animal à des excitations thermiques anormales (affusions froides).

Papin, Legueu (2), Flandrin (3) ont ainsi opéré des sujets pour des affections douloureuses du rein sans déterminer aucun trouble de la sécrétion urinaire pendant plusieurs mois d'observation ; ils obtinrent la disparition des phénomènes douloureux (4).

Ambard propose, sans l'avoir accomplie du reste, l'énervation des rein ; en cas de diabète insipide ; pour lui, la sécrétion aqueuse provoquée par une lésion de la région opto-pédonculaire, devrait alors redevenir normales Camus, Gournay et Legrand arrivent à des résultats opposés.

(1) *Arch. Mal. reins et org. génit.-urinaires*, 1er avril 1921.
(2) *Arch. urolog. Necker*, t. IV, 1925.
(3) *IIe Congrès internat. Urologie*, 1925.
(4) Legueu avait constaté, après énervation, un rein complètement atrophié.

Rochet et Thévenot (1) préconisent également en certains cas l'énervation du rein.

O. Pico admet que l'énervation du rein provoque un trouble dans la sécrétion des chlorures qui peut être indépendant de la polyurie, et qui persiste alors que la polyurie disparaît.

Le rein dépourvu de nerfs fonctionne plus difficilement pour Bittman, il existe souvent au début une excrétion en quantité égale de matières solides, mais il faut alors qu'une plus grande quantité d'eau soit excrétée (2).

CENTRES NERVEUX

Piqûre du bulbe. — Cl. Bernard découvre que la piqûre du plancher du IVe ventricule dans un point un peu plus élevé (funiculus teres) que celui qui provoque la glycosurie, détermine de la polyurie ; cette polyurie peut être absolument libre de sucre et d'albumine ; parfois cependant elle renferme de l'albumine.

La piqûre d'un côté augmente la sécrétion des deux reins (Jungmann et Meyer) ; Eckhard la trouve moins accrue du côté de la piqûre.

Immédiatement après la piqûre, on voit survenir une chute de la pression (Jungmann et Meyer) sanguine et la sécrétion diminue ou s'arrête (Eckhard), puis la pression remonte et la diurèse s'installe.

La polyurie dure de 24 à 48 heures (Jungmann et Meyer), puis la sécrétion redevient normale.

Dans l'asphyxie ou l'anémie bulbaire, la sécrétion urinaire s'arrête. L'excitation électrique ou asphyxique du bulbe (Grutzner, 1875) arrête la sécrétion urinaire ; si les nerfs rénaux sont auparavant sectionnés, on voit survenir une diurèse très nette sans ischémie rénale (Lamy et Mayer). Kahler en utilisant l'emploi d'un caustique aurait pu provoquer une polyurie durant des semaines ; le fait est contesté par Finkelnburg.

La diurèse s'accompagne d'une augmentation du taux des chlorures totaux (Jungmann) (sans augmentation de NaCl du sang), et souvent d'une élévation de leur concentration, surtout quand l'animal a été mis précédemment à un régime pauvre en chlorures (Jungmann et Meyer). On peut voir survenir une polychlorurie sans polyurie et vice-versa.

L'azote urinaire est toujours diminué comme concentration.

Modes d'action. — 1° Eckhard, Jungmann et Meyer concluent que la piqûre agit sur les *nerfs sécrétoires du rein.*

Cette polyurie serait identique à celle produite par la section des splanchniques ou des fibres nerveuses du plexus rénal ; la piqûre du bulbe agirait donc sur le rein par l'intermédiaire des splanchniques. La section des nerfs rénaux empêcherait la production de la polyurie à la suite de la piqûre du bulbe ; par contre, si on pratique la piqûre du bulbe chez le lapin et qu'on dé-

(1) *IIe Congrès internat. Urologie,* 1925.
(2) *IIe Congrès internat. Urologie,* 1925.

termine en même temps que la polyurie de la glycosurie, si on sectionne auparavant le splanchnique gauche (Jungmann, 1914) ou les filets hépatiques (Eckhard, 1870), on n'a ni hyperglycémie, ni glycosurie, mais simple polyurie ; si on sectionne auparavant les nerfs rénaux, on n'a que de la glycosurie sans polyurie.

Ambard admet que cette lésion bulbaire agit *sur les seuils du rein*, elle abaisse le seuil du Cl et le seuil de l'eau.

2° La plupart des autres auteurs estiment qu'il s'agit d'une influence *vaso-motrice*. Cushny objecte à Jungmann que chez le lapin, l'augmentation des chlorures est un fait banal de toute polyurie. On peut lui répondre qu'il ne s'est pas toujours agi de lapin, mais que l'expérience a été faite chez le chien également.

Centres nerveux divers. — Bechterew admet que l'altération du cortex peut déclancher la polyurie; mettant à nu chez le chien une moitié du cerveau, il obtient du même côté un arrêt de la sécrétion urinaire et du côté opposé de la polyurie. Si on électrise le gyrus sigmoïde, on constate du côté opposé une augmentation d'urine et une sécrétion exagérée de Cl et Az.

Eckhard obtient la polyurie chez le lapin après irritation de la partie inférieure du processus vermiforme du cervelet.

Aschner obtient une polyurie de 2 à 3 jours d'une part par lésions du thalamus opticus, et d'autre part, du cervelet.

Des lésions variées du cerveau : tumeurs, fractures du crâne, peuvent déterminer de la polyurie ; d'autres fois il s'agit d'oligurie.

On a décrit depuis longtemps des polyuries secondaires à des tumeurs hypophysaires ; ce sont de beaucoup les polyuries cérébrales les mieux étudiées. Harvey Cushing a noté le premier la polyurie consécutive aux interventions sur l'hypophyse et spécialement sur son lobe postérieur. Schœfer l'aurait obtenu par excitation directe de la glande. Dean Lewis et S. Mathews sur 18 lésions expérimentales de l'hypophyse chez le chien, réalisent 9 fois une polyurie passagère.

Jean Camus et G. Roussy (1) obtiennent des polyuries considérables à la suite d'intervention sur la région hypophyso-tubérienne. Ils estiment (2) que le phénomène provient non pas d'une action hypophysaire mais d'une altération nerveuse. Houssaye (3), Bailey et Bremer arrivent aux mêmes conclusions.

J.-J. Gournay a fait récemment sa thèse sur cette question étudiée en collaboration avec Jean Camus et A. Le Grand.

La polyurie peut être considérable, atteindre jusqu'à 12 litres ; elle est parfois passagère, parfois durable; dans certains cas elle évolue par poussées ; elle peut apparaître le 1er jour ou seulement le 5e et le 8e.

(1) *Soc. biol.*, 29 nov. 1913.

(2) *Soc. biol.* déc. 1913.

(3) Cette opinion n'est pas admise du reste par tous les physiologistes. Sans nier l'influence des lésions infundibulo-tubériennes sur la déterminatien de certaines polyuries, il semble bien qu'on doive encore réserver à l'hypophyse un rôle important en ce qui concerne son action propre sur la diurèse.

Les urines ont une densité très faible : 1.000 à 1.001, elles ne renferment pas d'albumine, parfois elles contiennent du sucre. J.-J. Gournay insiste sur ce fait, que les interventions sur l'hypophyse ou le cerveau n'intéressant Pas la région infundibulo-tubérienne ne provoquent pas la polyurie ; parfois une polyurie passagère suit l'ablation de l'hypophyse, puis l'élimination urinaire redevient normale ; la piqûre du tuber cinereum par contre déclanche la polyurie.

La région infundibulo-tubérienne présente une série de groupes cellulaires qui ont été étudiées récemment par A. Le Grand. Il a insisté avec J.-J. Gournay sur l'amas cellulaire impair et médian, entourant en virole la tige d'insertion hypophysaire. Il existe d'autre part des groupes latéraux.

Une lésion d'un des noyaux propres du tuber suffit à déterminer la polyurie ; lorsque les deux noyaux sont intacts, la polyurie ne se produit pas.

Le *mécanisme* de cette polyurie paraît assez particulier.

a) Bailey et Bremer, Houssaye et Carulla, Jean Camus et J.-J. Gournay montrent que l'*intégrité du système nerveux rénal ne conditionne pas la polyurie;* la dénudation des ramaux nerveux du pédicule rénal suivie de frictions à l'alcool à 95°, et la libération de la corticalité des différents éléments provenant de la région périrénale ne modifient en rien la polyurie; elles ne font parfois que l'augmenter; Bailey et Bremer pensent qu'il s'agit là de deux phénomènes superposés, polyurie résultant de l'intervention sur la région infundibulo-tubérienne et polyurie engendrée par les troubles vasomoteurs intra-rénaux créés par l'énervation.

b) La *lésion infundibulo-tubérienne détermine des modifications humorales qui agissent sur la sécrétion rénale.*

1° Il n'existe pas de modification de la chlorurémie, un supplément d'ingestion de NaCl à la ration détermine une action diurétique beaucoup plus grande que chez l'animal normal. Bailey, Bremer et Œhme, J.-J. Gournay estiment que cette polychlorurie toute transitoire résulte de la quantité de sel en excès dans les humeurs au moment de l'intervention ; il serait entraîné par le torrent d'eau qui traverse l'organisme ;

2° Des injections de sang, d'urine provenant d'animaux polyuriques, des expériences de circulation croisée ne permettent pas de mettre en évidence l'existence d'une hormone cause de la polyurie;

3° Le trouble du métabolisme le plus important et celui qui semble conditionner la polyurie est un trouble dans le métabolisme des nucléo-protéides.

J.-J. Gournay et H. Malgat, en 1921, avait noté la diminution constante de l'acide urique dans les urines; pareille constatation fut faite plus tard par E. Fiterie; les phosphates et les bases puriques au contraire augmentent.

L'injection sous-cutanées ou intra-veineuse des bases puriques provenant de l'hydrolyse de l'acide nucléinique déterminerait une polyurie semblable à celle que cause une lésion infundibulo-tubérienne.

J.-J. Gournay conclut que la lésion infundibulo-tubériene détermine la polyurie non pas par excitation des nerfs du rein mais d'une façon indirecte en déterminant des modifications du métabolisme nucléo-protéidique qui

influeraient par voie humorale sur la sécrétion rénale. Charles Kayser (1) et Eliane Le Breton ont montré que si on pouvait admettre l'existence au niveau de la région du tuber cinereum d'un centre des équilibres d'hydratation l'hypothèse de Camus et Gournay concernant le métabolisme des substances nucléiniques devait être absolument écartée, car elle ne reposait sur aucun fait précis.

Hormones rénales. — Wertheimer, Tigerstedt et Bergmann admettent que le rein fabrique par sécrétion interne des hormones destinées à agir sur le système nerveux.

(1) *Annales physiol.*, avril 1926.

PERFUSION RÉNALE

La perfusion du rein a été utilisée depuis longtemps comme méthode d'expérimentation pour étudier soit le mécanisme de la sécrétion rénale, soit l'action de certaines substances sur celle-ci. A priori, comme le fait remarquer Starling, cette méthode permet une analyse synthétique et un contrôle expérimental facile; on dissocie en quelque sorte les différents facteurs pouvant influer sur la sécrétion et on peut étudier leur action; par contre, on s'éloigne ainsi beaucoup des conditions normales de la sécrétion et on ne saurait l'oublier dans les conclusions que l'on peut avoir à émettre.

La perfusion du rein se heurte malheureusement à des difficultés expérimentales considérables. Cushny fait remarquer que les anciennes expériences de perfusion de Munk (1887-88) (1), de Jacoby (1890-91) (2), de Pfaff et Tyrode (3), Brodie, Richards et Drinker, Sollmann (4) (1905-1907), n'ont donné lieu en réalité à aucune sécrétion véritable. Tantôt il s'agissait de l'excrétion du liquide renfermé dans les tubes collecteurs avant le début de la perfusion, tantôt le liquide sécrété riche en protéines et souvent en hémoglobine, de sécrétion alcaline, n'était en réalité qu'une filtration anormale et non une véritable sécrétion.

La nature du liquide perfusant, la technique mise en jeu pour conserver vivant le rein perfusé et lui accorder une circulation normale jouent un rôle capital.

On ne saurait donc retenir les conclusions émises par les auteurs qui ont pratiqué des perfusions du rein avec des techniques défectueuses et nous verrons que seules les techniques récentes et assez compliquées ont permis d'étudier d'une façon qui reste encore du reste critiquable le problème complexe de la sécrétion du rein.

On a pratiqué la perfusion rénale : d'une part, en extrayant le rein de l'organisme et en le maintenant dans des conditions expérimentales les plus

(1) *J. physiol.*, vol. 29, 1903.
(2) *Arch. f. exp. pathol.*, vol. 26, p. 388.
(3) *Arch. f. exp. path.*, vol. 49, p. 324.
(4) *Am. J. physiol.*, vol., 10, 1903; vol. 13, 1905; vol. 21, 1908.

rigoureuses possible de température et tout en empêchant son desséchement; d'autre part, en laissant le rein dans l'organisme même de l'animal tout en l'isolant complètement au point de vue circulatoire, le rein conservant ainsi ses connexions nerveuses.

Le liquide perfusant est lui-même d'espèce assez différente, tantôt il s'agit de sérum physiologique, de liquide de Ringer, de sang dilué, tantôt de sang seul soit défibriné, soit rendu incoagulable par des procédés divers.

Nous allons étudier successivement :

1° Le liquide perfusant;

2° Les techniques elles-mêmes de la perfusion et les différents résultats qu'elles peuvent donner.

Nous ferons ensuite une critique générale des opinions émises.

LIQUIDE PERFUSANT.

Variétés de liquide perfusant. — 1° Le liquide est constitué par *du sérum physiologique, du liquide de Ringer, ou du sang dilué.*

Nombre d'auteurs ont utilisé le sérum physiologique ou le liquide de Ringer. On obtient certainement ainsi l'écoulement par l'uretère d'un liquide assez abondant.

Ludwig emploie une solution contenant 3 gr. de gomme p. 100 gr. et 1 p. 100 de NaCl. Les résultats sont négatifs.

Mlle J. Gabriels (1) fait passer pendant un quart d'heure au moins dans le rein à perfuser la solution physiologique à 0,9 p. 100, puis elle enlève le rein tout en continuant à perfuser avec du sérum physiologique. Elle arrive à cette conclusion que certains diurétiques peuvent exercer leur action sur le rein en l'absence de sang, mais que pour beaucoup d'autres la présence de sang complet dilué est indispensable; les globules rouges isolés, comme le sérum sanguin, privé de ces globules sont également sans effet.

Sollman utilise le sang défibriné en solution *diluée*. Bainbridge et Evans emploient le sang dilué.

Carnot et Rathery ont comparé l'action des solutions salées physiologiques, du liquide de Ringer, de ces liquides additionnés de sang ou de gomme. Ils ont montré que *dans tous ces cas* il se produisait une élimination par l'uretère d'un liquide très clair, très abondant : 30, 40, 57 cmc. en 1 heure, mais qui ne *présente nullement les caractères d'un liquide de sécrétion ;* il s'agissait d'*une filtration banale.* De plus, si on examine les reins ainsi perfusés, on constate des *altérations extrêmement intenses des cellules des tubes contournés* (lésions cytologiques marquées, des hémorragies intra- et extra-tubulaires, de gros œdèmes intertubulaires.

Le liquide de Ringer, le sérum physiologique, soit purs, soit additionnés de gomme, le sang dilué sont *donc de mauvais agents de perfusion et doivent être rejetés.* C'est pour cette raison que nous ne retiendrons pas ici ces nom-

(1) *Arch. int. de physiol.*, juin 1914.

breuses expériences de perfusion; elles sont toutes pour nous entachées d'erreur à la base. C'est la critique la plus importante qu'il y ait à faire, notamment aux expériences de Mlle Julia Gabriels.

Demoor a essayé de rechercher les processus survenant dans le rein en comparant les effets de la perfusion avec des solutions salées hypotoniques (0,6, à 0,7 p. 100) et avec des solutions salées hypertoniques (1,1 à 1,2 p. 100). Il opérait au moyen d'un pléthysmomètre à déversement. Il conclut que le liquide est extrait des cellules en cas de solutions hypertoniques et que la sécrétion urinaire est accrue alors que les solutions hypotoniques ont l'effet inverse avec résorption au niveau des canalicules. Nous rappellerons ici les expériences de Castaigne et Rathery sur l'osmonocivité (1) du NaCl sur le rein tant *in vivo* qu'*in vitro*. Pour ces raisons nous estimons que des expériences analogues à celles de Demoor n'échappent pas à la critique.; Nous nous sommes déjà étendus sur ces faits.

Le sang employé doit être du sang de même espèce animale (Gabriels) Demoor pour la sous-maxillaire, de Meyer pour le foie avaient fait la même constatation.

2° *Le liquide de perfusion est constitué par du sang.* — On a utilisé le sang défibriné, le sang hirudinisé et le sang citraté.

Jacoby, en 1890, perfusa le rein de chien avec du sang défibriné, avec Sobieransky il obtint une sécrétion très lente d'un liquide qui contenait invariablement une grande quantité de protéines.

Pfaff et Vejux-Tyrode (1903) arrivèrent à des résultats identiques et conclurent à une action toxique du sang défibriné; en défibrinant le sang sur l'animal même, l'urine sécrétée au même instant renferme du sang et des protéines, mais ceux-ci disparaissent en remplaçant le sang défibriné par du sang normal (obtenu en saignant directement un chien dans les veines de l'autre). Ils essayèrent l'hirudine sans résultats meilleurs : Richards et Plant perfusent le rein de lapin avec du sang hirudinisé *in situ*. Brodie (1903) refit les expériences de Pfaff et Tyrode, nota comme eux la vaso-constriction qui s'établit rapidement mais montra qu'elle peut être réduite en ajoutant au sang du chloral ou du nitrite d'amyle; on obtient un débit de 15 à 16 cmc. en 15 minutes.

Hooker emploie également le sang défibriné.

Barcroft et Brodie concluent que la défibrination nuit à la sécrétion rénale, par contre l'incoagulabilité par l'emploi de têtes de sangsues influe beaucoup moins sur le processus sécrétoire.

Starling avec ses collaborateurs Verney et Eicholtz utilisèrent également le sang défibriné dans leurs expériences très importantes de perfusion rénale. Ils constatèrent comme les auteurs précédents l'action toxique et vaso-constrictive du sang défibriné: dès que ce sang atteint le rein perfusé, les vaisseaux du rein se contractent fortement, à tel point qu'il peut devenir impossible de faire pénétrer une seule goutte de sang. Cependant, ces inconvénients se trouvent atténués d'une part lorsqu'on fait usage de sang très

(1) *Arch. méd., exp.*, 1903.

fraîchement défibriné; d'autre part, lorsque ce sang a passé un certain nombre de fois dans le cœur et le poumon.

Carnot et Rathery ont employé, pour la perfusion chez le chien, du sang de chien citraté à 4 p. 1.000. Pour en avoir une quantité suffisante, ils saignaient presque à blanc (pas totalement pour éviter le recueil du sang de la fin de la saignée présentant des modifications souvent importantes) un premier chien et ils retiraient sur le chien qui devait être perfusé la moitié environ de son sang. On mélangeait ces deux sangs.

Qualités du liquide perfusant. — Le liquide perfusant une fois choisi doit remplir encore certaines conditions, quelle que soit la technique employée :

1° Il doit être sous *une pression déterminée*, avoisinant si possible la pression normale. Sollmann a recherché (1905-1907) l'influence de ces facteurs mécaniques sur la sécrétion. Hooker, Richards et Drinker, Richards et Plant faisaient usage d'une pompe spéciale; Bainbridge et Evans employaient le dispositif cœur-poumons ; c'était le cœur d'un chien dont on entretenait la respiration par un appareil spécial, qui lançait dans le rein extrait de l'organisme d'un autre chien le sang qui déterminait la perfusion.

Ce dispositif extrêmement ingénieux a été repris par Starling et ses collaborateurs Verney et Eichholtz.

Bainbridge et Evans obtiennent ainsi une pression sanguine de 100 mm. de Hg.

Starling note qu'en abaissant la tension artérielle à 42 mm. de Hg le flot urinaire cesse, bien que le sang s'écoule dans la veine à une vitesse de 107 c. c. par minute. A une tension de 106 mm. de Hg le flot urinaire se faisait à la vitesse de 12 c. c. en 10 minutes; la vitesse d'écoulement du sang étant de 187 par minute. Il y aurait donc une tension limite qui serait celle où cesserait le flot urinaire chez l'animal intact; elle correspond à la pression osmotique des protéines du sang (30 millim. de Hg).

2° Le sang doit passer à *une vitesse donnée*. Cushny donne le chiffre de 2 à 3 c. c. par gramme par minute. Bainbridge et Evans maintenaient un débit de 80 à 98 c. c. pour un rein de 35 grammes.

3° Le sang doit être *constamment oxygéné*. La consommation d'oxygène qui est nécessaire au rein et qui dépasse par gramme de parenchyme et par minute celle du cœur, doit être constamment assurée.

Jacoby utilisait un barbotage d'air, Hooker un barbotage d'oxygène; Bainbridge, Evans et Richards Plant, et Starling la préparation « cœur-poumons ».

Cette circulation du sang à travers l'organisme d'un chien (Richard et Plant) ou à travers le poumon priverait le sang défibriné des substances toxiques vaso-constrictives qu'il renferme.

4° Il faut éviter *toute interruption de la circulation*. Cushny admet qu'une interruption d'une minute suffit à arrêter pendant une heure la sécrétion rénale. Guthrie (1910) avait comparé les effets sur le rein laissé en place, de la simple occlusion de l'artère pour un temps déterminé avec

l'occlusion complète de l'artère d'un rein enlevé, puis lavé avec des solutions salées variées ; le rein perfusé était nettement plus lésé que le rein simplement occlus temporairement et laissé en place.

Starling remédie à cet inconvénient en plaçant sa canule par l'aorte après ligature de celle-ci au-dessous de l'abouchement de l'artère rénale et en commençant la perfusion avant d'enlever le rein qui doit être perfusé. Nous avons étudié ailleurs les effets des ligatures temporaires de l'artère rénale.

5° Le sang doit être maintenu à une *température déterminée* et *constante*, ainsi que le rein lui-même. Gabriels a montré qu'une élévation de température de 1 à 3° C. aboutissant à 41° provoque la mort des cellules ainsi que l'avait déjà observé Meyer.

6° On a beaucoup discuté sur les inconvénients qu'il pouvait y avoir à faire circuler *à nouveau* dans le rein un sang qui l'a déjà traversé. Certains auteurs (Gabriels) ne font jamais repasser dans l'organe un liquide qui l'a une fois parcouru On peut se demander si, en agissant de la sorte, on ne s'éloigne pas plus en réalité des conditions habituelles de la sécrétion normale. Le sang pourrait peut-être se charger à travers le rein de certains éléments qui peuvent avoir quelque influence sur la sécrétion rénale elle-même.

TECHNIQUES EXPÉRIMENTALES

Nous ne pouvons décrire ici toutes les techniques employées ; nous en retiendrons deux principales qui peuvent, du reste, comporter des variantes ; nous allons exposer ces deux types. Avec la première technique, imaginée par Bainbridge et Evans (1), et perfectionnée par Starling et ses collaborateurs Verney et Eischoltz, on perfuse le rein retiré de l'organisme tout en assurant une irrigation de l'organe grâce au système « cœur-poumons » se rapprochant ainsi d'un mode d'irrigation normale ; le 2e type proposé par P. Carnot et Rathery assure la perfusion sur un rein laissé en place dans la cavité abdominale avec toutes ses connexions nerveuses, mais l'irrigation se fait simplement sous une pression constante. Après la description de chacune des techniques, nous exposerons les résultats obtenus par ces auteurs.

Nous signalerons un fait intéressant signalé par Demoor et ses collaborateurs ; le rein possède deux systèmes veineux, l'un provenant de la veine rénale, l'autre des veines coliques, surrénales, diaphragmatiques, urétérales, lombaires et des veines de la paroi postérieure abdominale, ce deuxième réseau reste ouvert après l'ablation du rein qui sert à la perfusion en dehors de l'organisme ; il y a donc issue de liquide perfusé par les voies collatérales, en dehors du départ par la veine rénale. Il l'est également du reste avec la deuxième technique.

(1) *Journal Physiol.*, vol. 48, p. 278, 1914.

PERFUSION DU REIN : TECHNIQUE DE STARLING,

Technique. — On prend 3 chiens : l'un fournit le sang qui est défibriné sur l'animal lui-même, un 2e fournit le rein, un 3e enfin est utilisé pour la préparation « cœur-poumons ».

Knowlton et Starling (1) (1912), Patterson et Starling (1914), avaient déjà décrit ce dispositif expérimental qui fut utilisé en 1914 par Bainbridge et Evans pour la perfusion rénale avec un résultat discutable. Starling et Verney (2) en 1922 et 1925, puis en 1925 Starling et Eischoltz en reprirent et améliorèrent la technique et obtinrent des résultats intéressants.

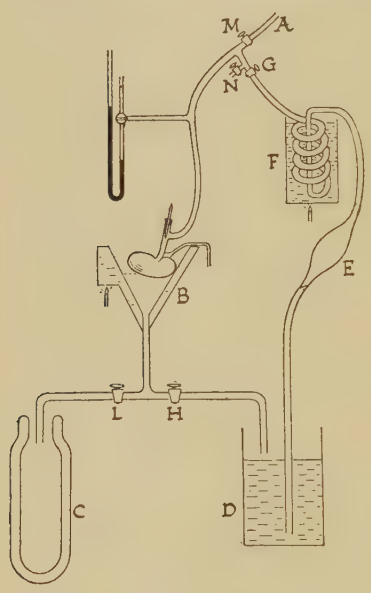


Fig. 27. — Appareil employé.

Ils utilisèrent le sang *défibriné* exclusivement, ils essayèrent également de remplacer le dispositif « cœur-poumons » par une pompe comme l'avaient fait déjà plusieurs auteurs, notamment Brodie et ensuite Dixon.

Par suite de la concentration progressive du sang au cours des expériences, on constate au bout d'un certain temps de l'œdème du poumon, ce qui constitue une cause d'erreur.

La pression est à 110 parfois 140 mm. Hg au niveau du rein.

Urine sécrétée. — L'urine s'écoule spontanément entre 1 à 40 minutes après l'établissement de la circulation artificielle ; ce temps mort peut être extrêmement réduit et même, faire complètement défaut pourvu que la température du sang perfusé soit rigoureusement maintenue.

Elle est *claire*, avec une légère teinte jaune qui s'atténue de plus en plus à mesure que l'expérience se prolonge.

Elle est *hypotonique* par rapport au sérum sanguin.

Les *protéines* n'existent qu'à l'état de traces infinitésimales ou sont absentes ; l'hémoglobine est cependant quelquefois mise en évidence.

Les *chlorures* sont à une concentration *très inférieure* à celle du sérum sanguin.

L'*urée* et les sulfates (si on ajoute des sulfates au sang), sont à des concentrations nettement supérieures à celles du sang (bien qu'inférieures à celles retrouvées chez le sujet normal).

(1) *Journ. Physiologie*, vol. 44, p. 206, 1912.
(2) *Procedings of the Royal Society*, vol. 97, 1925; vol. 98, 1925.

Le *glucose* est absent. Cependant le glucose apparaît à une concentration plus grande que celle du sang lorsque sa concentration sanguine dépasse 0,25 p. 100 ou si on ajoute de la phlorizine au sang (Bœr et Verney).

Les *phosphates* sont absents et l'ammoniaque ne se retrouve que dans le début de la perfusion.

La concentration en ions H est à peu près égale à celle du sang.

Starling conclut qu'il s'agit bien là d'une véritable sécrétion active.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

Starling et ses collaborateurs ont utilisé cette technique expérimentale pour résoudre certains problèmes de physiologie touchant la fonction des glomérules et celle des tubes contournés.

A. ***Fonction glomérulaire.*** — Ils ont insisté sur les trois points suivants :

a) *Le débit urinaire dépend de la pression sanguine.* — La pression osmotique des protéines du sérum a une valeur de 25 à 30 mm. Hg (Starling). Lorsque la pression sanguine s'abaisse à ce chiffre chez l'animal intact, la sécrétion urinaire cesse.

Il en serait de même en cas de perfusion : la pression limite serait de 40 mm. de Hg, elle ne peut être abaissée qu'en diluant les colloïdes sériques avec une solution saline.

b) *Il existe un rapport entre le pourcentage ou les quantités absolues des constituants urinaires et la vitesse du débit urinaire.*

L'augmentation de tension sanguine détermine une augmentation du débit de l'eau et une augmentation du pourcentage et des quantités absolues des chlorures; par contre, on constate une diminution du pourcentage et des quantités absolues d'urée et des sulfates.

Lorsque la glycémie atteint 0,25 p. 100, l'urine contient du sucre (Bœr et Verney) (1) ; dans ce cas tout accroissement du débit urinaire provoqué par une augmentation de la pression artérielle est accompagné d'une augmentation de la quantité absolue du sucre qui apparaît dans l'urine. De même, les changements de tension affectent le débit absolu et le pourcentage de sucre dans l'urine après addition de phlorizine « exactement comme si la glycémie était élevée artificiellement au-dessus du seuil ».

c) Après élimination *de l'activité tubulaire* dans le rein des mammifères, on obtiendrait une excrétion d'urine provenant *du seul glomérule.*

Starling et Verney utilisèrent tout d'abord la privation d'O ; ils pouvaient ainsi dans leur dispositif « cœur-poumons » obtenir pendant un certain temps une continuation des battements du muscle cardiaque avec une pression artérielle de 110 mm. Hg; or, le rein perfusé émettait alors une urine plus riche en NaCl et ils conclurent que « les parties actives du rein, les tubuli, sont graduellement mis hors d'usage par la privation d'O ».

(1) *Journ. Phys.*, vol. 58, 1924.

Mais on peut objecter qu'il n'est nullement démontré que la privation d'O, détermine une altération élective de la seule fonction tubulaire.

Ils utilisèrent d'autre part le CYANURE « afin d'inhiber plus complètement les processus oxydants qui prennent part à la formation de l'urine ». Les expériences de Jungmann sur les cellules végétales, de Warburg sur les œufs d'oursin, de Weizsacker sur le cœur de grenouille, de Lovatt Evans (1 , de Hartree et Hill sur le muscle concordent toutes pour montrer l'influence du cyanure de potassium comme inhibiteur par trouble de l'oxydation.

En faisant passer alternativement dans le rein soit du sang défibriné auquel on ajoute du cyanure de sodium (200 cmc. sang + 40 cmc. d'acide cyanhydrique à m/12e), soit du sang défibriné pur, on constate avec le sang cyanuré une augmentation du volume de l'urine sécrétée, une augmentation marquée dans le pourcentage et les quantités absolues des chlorures et une chute marquée dans le pourcentage et les quantités absolues d'urée éliminée. Ces modifications sont temporaires et dès qu'on perfuse à nouveau avec du sang défibriné seul (après avoir éliminé le cyanure dans le rein par un passage prolongé de sang), on obtient un retour de la sécrétion à ses conditions normales (en réalité, la quantité d'urée remonte, mais n'atteint pas le taux primitif qu'elle avait avant l'injection de sang cyanuré ; inversement le même fait se constate pour les chlorures).

Dans l'expérience de Starling la perfusion cyanurée dura 10 minutes.

La perfusion avec le sang cyanuré donne un filtrat libre de protéine, la concentration moléculaire totale (point cryoscopique), le contenu en urée, chlorure, sulfate, bicarbonate, glucose est identique à celui du sérum. La seule substance trouvée dans le filtrat à une concentration très nettement différente du sérum est la phénolsulfonephtaléine ; 60 à 70 p. 100 seulement du colorant passe dans l'urine ; on en doit conclure que 40 à 30 p. 100 est en combinaison avec les colloïdes du sérum sous une forme telle qu'elle ne permet pas la filtration.

Marshall avait constaté le phénomène *in vitro* dans du sang de chien et montré que la proportion du colorant libre et combiné dépendait de la concentration ionique du *p*H du plasma. De Haan pour le plasma de lapin trouve un pourcentage plus faible, 1 à 2 p. 100 de colorant apparaît dans l'ultra-filtration.

Les variations de la pression artérielle ne modifient que la vitesse avec laquelle le filtrat est formé et n'ont pas d'influence sur sa composition ; il y a une *pression limite* au-dessous de laquelle toute filtration cesse : cette pression est sensiblement équivalente à la pression osmotique des colloïdes du sérum.

L'addition d'urée n'a pas d'effet sur la vitesse du flux urinaire ; l'urée n'a donc pas d'influence sur la perméabilité de la membrane filtrante, puisque la vitesse de filtration reste constante après son addition au sang circulant.

On peut donc conclure d'après Starling et Verney que dans le rein sou-

mis à la perfusion cyanurée, il ne s'agit que d'un simple processus de filtration.

Il faut remarquer cependant que le cyanure n'est peut-être pas absolument dénué de tout pouvoir lésionnel sur le reste du rein; Starling constate bien que si on cesse la perfusion cyanurée au bout de 10 minutes, on obtient en reperfusant à nouveau ce même rein avec du sang défibriné normal, une sécrétion normale. Mais si on dépasse ce temps, on constate que les protéines apparaissent dans l'urine de plus en plus abondantes, et Starling conclut : « Il semblerait que les cellules de la membrane filtrante ont besoin d'O, non pour effectuer leur fonction ou pour exercer des modifications actives et sélectives sur la composition du liquide qui les traverse, mais pour maintenir leur intégrité en tant que membrane filtrante colloïdale parfaite, imperméable aux colloïdes, mais permettant le libre passage de l'eau et des sels sous la pression déterminée par les battements du cœur ». Après quelques heures, on constate une diminution graduelle de la circulation sanguine à travers le rein, quoique la vitesse du flux urinaire puisse rester aussi rapide qu'avant. Cette diminution dans la circulation rénale proviendrait d'un engorgement des glomérules résultant d'une résistance à l'évacuation du sang venant des glomérules, soit par constriction des vaisseaux efférents, soit par obstruction du second système capillaire, où aboutit le sang venant des glomérules. Cette stase favoriserait la filtration.

Nous ferons remarquer, d'autre part, que le taux de l'urée et celui des chlorures dans les tableaux d'expérience de Starling, lors de la deuxième perfusion de sang normal après perfusion de sang cyanuré sont loin d'être les mêmes que ceux trouvés dans la première perfusion de sang défibriné simple. Est-on véritablement en droit d'admettre que le cyanure agit simplement en troublant l'oxygénation des éléments cellulaires tubulaires et cela d'une façon purement temporaire ? Le processus est peut-être beaucoup plus complexe.

B. — ***Fonction tubulaire***. — Starling considère que la formation de l'urine ne peut pas être expliquée par le jeu de la filtration et de la réabsorption portant sur un plasma de constitution constante et invariable. « Il faut faire appel à l'existence de réabsorption sélective ou de sécrétion, ou aux deux processus. » Il utilise la perfusion pour trancher ce problème.

Urée-sulfates. — Sous l'influence de la perfusion avec sang cyanuré, la quantité d'urée des sulfates s'abaisse, pour remonter avec la perfusion au moyen du sang normal. On peut en déduire ce fait que l'urée et les sulfates sont sécrétés activement par les cellules tubulaires et déversés dans le filtrat glomérulaire par l'épithélium tubulaire. Comme, lors de perfusion au moyen de sang cyanuré, il y a augmentation dans l'élimination de l'eau et des chlorures, on en déduira d'autre part que ces deux substances sont normalement réabsorbées par les cellules tubulaires. En réalité, nous avons vu que la perfusion du sang normal après la perfusion au sang cyanuré est loin de donner des chiffres identiques à ceux de la première per-

fusion avec le sang simple; les chlorures restent plus élevés, et l'urée est loin de remonter à son taux primitif; s'il est exact de constater une modification brusque dans le rein, indiquée par Starling au moment de la modification de la perfusion, cette modification ne semble pas aussi temporaire qu'il ne paraît l'admettre; même après cessation de la perfusion cyanurée, l'urée reste toujours plus basse et les chlorures plus élevés qu'avant cette perfusion.

Glucose. — On constate du glucose dans le filtrat correspondant au sang cyanuré, il fait défaut dans le filtrat correspondant au sang normal : d'où la conclusion que ce corps est réabsorbé pendant son passage à travers les tubuli; il en serait de même pour les bicarbonates.

Phénolsulfonephtaléine. — La phénolsulfonephtaléine s'accumule dans les cellules tubulaires qui la puisent dans le sang. Au cours d'une perfusion, on ajoute au sang de la phénolsulfonephtaléine et on sectionne le rein; on prélève de petits morceaux que l'on agite dans une solution salée; on constate que les cellules tubulaires sont bourrées de granules rouges très fins. De plus, on note lors d'une perfusion avec le sang chargé en colorant et secondairement avec du sang cyanuré que la phénolsulfonephtaléine est éliminée, lors de cette deuxième perfusion, tout d'abord en quantité plus élevée que celle renfermée dans le sérum, puis tombe ensuite progressivement à sa valeur habituelle (60 p. 100 de ce que contient le sérum). Starling explique ce phénomène en admettant que la perfusion avec du sang normal chargé de colorant a permis aux cellules de retenir et d'accumuler du colorant; or, le cyanure empêche les cellules de retenir le colorant qui se met dès lors à diffuser lentement dans le filtrat au point d'élever son pourcentage au delà même de celui du sérum. Si on n'ajoute le colorant que dans le seul sang cyanuré, le phénomène ne se produit pas.

Cette rétention du colorant dans les cellules tubulaires ne se retrouverait ni pour l'*urée* ni pour le *sulfate*, qui ne s'accumuleraient pas dans ces cellules (opinion conforme à celle de Cushny et Mayrs).

Eau. — La *sécrétion de l'eau* peut également être étudiée avec fruit par cette méthode. Si au cours d'une perfusion cyanurée supprimant la fonction tubulaire, la pression urétérale reste invariable, on peut en déduire que les cellules tubulaires ne jouent aucun rôle dans la sécrétion normale de l'eau. Si au contraire, la pression augmente, c'est que, dit Starling, l'eau est normalement résorbée au niveau des cellules tubulaires. Or, c'est ce dernier phénomène qui se produit.

Starling conclut de ses expériences que les tubuli modifient le filtrat glomérulaire en en *soustrayant* de l'eau, des chlorures, le glucose et les bicarbonates et en déversant par *sécrétion active* l'urée, le sulfate et la phénolsulfonephtaléine. Il a tenté de localiser ces diverses fonctions dans les tubulaire prenant pour base la diurèse provoquée par l'urée; il admet que le long du tube urinaire, c'est l'urée qui est tout d'abord sécrétée; quant à la

réabsorption ce seraient les chlorures qui la subiraient d'abord et dans un segment inférieur, l'eau.

Chlorures. — La sécrétion des chlorures soulève toute une série de problèmes.

La faible concentration en chlorures des urines ne peut être modifiée, pour Starling, ni par le régime antérieur du chien riche en chlorures, ni par l'addition d'urée ou de solution de Ringer, ni par l'adjonction de solution de chlorures au sang de perfusion (2 à 5 p. 100); seule une augmentation de la tension artérielle, qui augmenterait le débit urinaire, élèverait un peu la concentration chlorurée, élévation qui s'expliquerait par le fait que la réabsorption n'a pas le temps de s'exercer.

Starling et Eischoltz (1) ont étudié systématiquement la sécrétion des chlorures et l'influence que peuvent avoir sur elle le K, le Ca et le P.

a. — Influence de Ca et K. — Si on ajoute au sang défibriné circulant à travers le système « Cœur-Poumons » des chlorures de K et de Ca, on constate les faits suivants :

a) Si l'addition des deux sels a été faite en même temps, on note au bout de 20 à 30 minutes :

D'une part : une augmentation de concentration des chlorures dans l'urine; d'autre part : une augmentation du débit aqueux, modification constante, mais moins marquée, et qui ne lui est pas forcément parallèle.

b) Si l'addition ne porte que sur un des deux sels, on ne constate aucune modification; l'addition de Ca sans K aurait même un effet toxique sur le rein isolé, il provoquerait l'apparition dans l'urine de traces d'hémoglobine.

c) Si après avoir ajouté le K, on ajoute au bout d'une heure du Ca, on note *immédiatement* et sans la phase intercalaire décrite plus haut, une augmentation de l'excrétion chlorurée considérable.

L'expérience inverse consistant à ajouter K après Ca, ne donne qu'une augmentation lente dans la concentration chlorurée analogue à celle signalée lorsque les deux sels sont ajoutés simultanément, cette modification ne se produisant qu'avec un temps mort qui ne commence à courir qu'après l'adjonction du K.

Comment peut-on expliquer ce phénomène ?

Le K et le Ca semblent donc, lorsqu'ils sont réunis, favoriser l'élimination du chlorure; le K pénétrant dans une cellule et y formant un substratum sur lequel le Ca paraît agir immédiatement; ces sels réactivent-ils les hormones hypothétiques de Starling ou peuvent-ils provoquer par leur réunion des effets identiques à cette hormone ? Le siège de ce phénomène paraît être la cellule tubulaire. Starling et Eischoltz démontrent que cette action n'est pas due à une intervention sur le débit sanguin et sur la tension artérielle comme l'admettent Porges et Pribram, à une modification de la pression osmotique des protéines tissulaires comme le pensent Haldane et

(1) *Procedings of the Royal Society*, vol. 28, 1925.

Blum, ou des protéines sériques (Ellinger), mais relève des cellules tubulaires du rein. Le K et le Ca modifieraient les phénomènes de *réabsorption chlorurée :* sans doute, on ne peut éliminer complètement, en ce qui concerne l'excrétion aqueuse, la possibilité de modification de la perméabilité glomérulaire sous l'influence des sels, mais il n'en est pas de même en ce qui concerne l'excrétion chlorurée. Starling et Eischoltz se fondent pour édifier leur hypothèse sur l'influence des phosphates,

b. — Influence des phosphates. — L'urine obtenue par perfusion contient une trace de phosphate inorganique dans le premier et le deuxième échantillon ; plus tard, les phosphates sont absents.

Si au début de l'expérience, on ajoute du phosphate de sodium au sang, on note une excrétion marquée de phosphate dans le premier et le deuxième échantillon, puis l'excrétion cesse.

Cette absence de sécrétion des phosphates n'est pas due à une incapacité graduelle du rein par lésion des fonctions sécrétoires, à mesure que la perfusion se prolonge; si, comme pour le chlorure de sodium, on augmente la pression sanguine de 110 à 130 et qu'on double le débit urinaire de 5 à 10 cmc. en 5 minutes, on trouve une augmentation de la quantité absolue et du pourcentage des phosphates excrétés ; les phosphates passent donc par le glomérule avec tout le filtrat glomérulaire et obéissent aux lois qui régissent l'excrétion de ce dernier.

D'un autre côté, cette disparition des phosphates ne s'explique pas par une modification dans le pouvoir de réabsorption des tubuli, car les phénomènes identiques se produisent sur le rein sain et sur le rein altéré par l'acide tartrique.

Cette disparition s'expliquerait par un changement graduel qui se produit dans le sang et qui porte sur l'état physique ou chimique des phosphates.

Si on ajoute au liquide de perfusion, au moment de la période d'excrétion phosphatée, du phosphate de *calcium*, on voit se produire une chute brusque de cette excrétion, et si la dose de Ca a été forte un arrêt complet ; on pourrait admettre que le Ca fait subir aux phosphates une transformation colloïdale qui ne lui permet pas de franchir la membrane glomérulaire. On sait qu'inversement si au mélange K + Ca, on ajoute des phosphates, l'effet de K + Ca sur l'excrétion chlorurée cesse de se produire. Ca et phosphates semblent agir les uns sur les autres. Cependant, si on perfuse avec du sang cyanuré, on constate le passage immédiat des phosphates à la même concentration que dans le sang et cela même avant que les protéines passent dans l'urine. Ces phosphates disparaissent dès que le sang cyanuré est remplacé par du sang normal défibriné.

Starling et Eischoltz concluent que si dans la perfusion, il n'y a pas d'excrétion de phosphates, c'est qu'il se forme un complexe colloïdal calcique non ionisé, complexe qui n'est perméable à la membrane glomérulaire qu'après action de sang cyanuré. Par contre, chez l'individu normal, l'excrétion phosphatée doit être différente et se produire dans les tubules, le glomérule n'intervenant pas. Il y aurait là une différence essentielle

entre le liquide de perfusion rénale et l'excrétion normale d'urine.

Ces recherches de Starling sont à opposer à celles de L. Blum et ses collaborateurs touchant l'action de K et de Ca sur la sécrétion chlorurée : K et Ca remplaçant Na dans les tissus par suite de l'antagonisme qui existe entre eux (rôle tissulaire de la diurèse calcique et potassique).

C. — ***Hypotonicité de l'urine perfusée.*** — Starling dans ses perfusions note que l'urée et les sulfates tout en étant concentrés par le rein, ne se trouvent dans l'urine qu'à un taux beaucoup moins élevé que chez le sujet vivant. Quant aux chlorures, ils sont toujours à une *faible concentration,* inférieure à celle du sang.

D'une façon générale, l'urine de perfusion est d'une *faible concentration moléculaire totale.*

L'adjonction d'urée au sang, la dilution du sang ou l'hyperchloruration de celui-ci n'ont aucune influence à ce point de vue.

Starling avait d'abord émis l'hypothèse qu'il pouvait s'agir d'un état acapnique du sang, déterminant une excitation des cellules des tubules extrayant de l'urine une quantité anormale de chlorures. Il se basait sur les expériences de Collip et Backus qui avaient montré que l'hyperpnée prolongée chez l'homme déterminait une polyurie marquée avec diminution d'acidité et d'ammoniaque urinaire, augmentation des phosphates totaux. Davies, Haldane et Peskett constataient que dans ce cas, le pourcentage des chlorures était très abaissé dans l'urine et légèrement élevé dans le sang. L'acidose due au chlorure d'ammonium détermine également une élévation de la chlorurémie et un abaissement de la chlorurie (Baird, Douglas Haldane et Priestley).

En perfusant les reins avec du sang fortement chargé en CO^2, Starling et Verney montrèrent que l'abaissement du CO^2 n'était pas le facteur essentiel.

Ils pensèrent alors à rechercher l'action de *l'extrait hypophysaire* qui en cas de diabète insipide détermine une chute de la polyurie avec augmentation du pourcentage de l'excrétion des chlorures sans augmentation de la quantité absolue sécrétée (van der Velden); en ajoutant au liquide de perfusion de l'extrait d'hypophyse (1) ils constatèrent une diminution de la polyurie et une augmentation de NaCl en quantité absolue et dans leur pourcentage. Cependant ils n'obtinrent jamais une concentration chlorurée de l'urine supérieure à celle du sérum. Ils admirent que l'urine de perfusion ressemblait à l'urine du diabète insipide : *hypotonicité et exagération de la sécrétion aqueuse.*

Cette hypotonicité explique l'existence d'hémoglobine dans les urines de certaines perfusions; elle proviendrait de petites hémorragies rénales, les hématies subissant l'hémolyse par suite de l'état d'hypotonicité du liquide filtrant. L'adjonction de pituitrine faisait cesser cette hémolyse qui était remplacée par de l'hématurie.

(1) Cette action de l'hypophyse est du reste très diversement admise par les auteurs (voir Diurétiques).

L'adrénaline n'a en rien la même action que l'extrait hypophysaire sur la sécrétion chlorurée.

Starling distingue, à la suite de ses recherches, deux actions différentes de l'extrait hypophysaire sur le rein.

1° *Action sur l'individu normal en état de sécrétion physiologique.* — On constate une chute dans le débit et le volume de l'urine, bientôt suivie d'une augmentation des deux (King et Stoland, Knowlton et Silverman, Cushny et Lambie). Cette polyurie ne s'accompagne pas d'une augmentation de la consommation en O, mais d'une élévation de la tension artérielle.

Il s'agirait là d'un effet vasculaire, probablement d'une vaso-constriction de tous les tissus autres que le rein.

2° *Action dans le diabète insipide et dans les reins perfusés.* — On note une diminution dans le débit de l'eau et une augmentation dans le pourcentage des chlorures éliminés sans variation dans la quantité absolue (van de Velden).

Il s'agirait là d'une action spécifique vraie sur les cellules des tubules. Si les cellules tubulaires sont altérées pathologiquement, l'extrait hypophysaire produit les seuls effets de diurèse par modifications vasculaires.

CONCLUSIONS DE STARLING, VERNEY ET EISCHOLTZ

1° Le glomérule filtre du sang les constituants non protéiques seulement;

2° L'acide cyanyhdrique suspend l'activité tubulaire et permet d'obtenir le filtrat glomérulaire à l'état pur;

3° L'action de l'acide cyanhydrique peut être suspendue pourvu qu'elle ne soit pas prolongée;

4° L'urée et les sulfates, la phénolphtaléine sont sécrétés par les cellules tubulaires et déversés dans le filtrat glomérulaire;

5° L'eau, les chlorures, le bicarbonate et le glucose proviennent du filtrat glomérulaire et sont réabsorbés par les cellules tubulaires;

6° Il y a lieu de supposer que l'eau est réabsorbée plus tardivement que le chlorure;

7° La faible tonicité et le faible contenu en chlorure du perfusat du rein isolé ne sont pas dus à l'acapnie;

8° Il doit exister une hormone qui régularise l'excrétion de l'eau et des chlorures, hormone existant dans le sang et déversée dans le rein;

9° L'addition d'extrait hypophysaire au sang perfusé provoque une concentration des chlorures dans l'urine et une diminution de la polyurie. L'addition simultanée de K et Ca amène une exagération de la concentration chlorurée et une augmentation du débit aqueux;

10° Le Ca agissant sur un substratum pour la constitution duquel le K est nécessaire détermine une augmentation d'excrétion chlorurée et du débit urinaire en provoquant une diminution de réabsorption tubulaire;

11° Les phosphates inorganiques diminuent le débit de l'eau et des chlorures en transformant le Ca en un état colloïdal.

12° A cette forme colloïdale des phosphates, la membrane glomérulaire est imperméable. L'acide cyanhydrique augmente la perméabilité glomérulaire et permet le passage des phosphates dans l'urine.

CRITIQUE DE CES EXPÉRIENCES

1° La *composition de l'urine obtenue par la perfusion dans la technique de Starling diffère très notablement de l'urine normale sécrétée physiologiquement.* Sans doute il s'agit d'une véritable sécrétion; le rein fait œuvre de glande, mais le produit de cette sécrétion par le rein extrait de l'organisme est différent de la sécrétion normale de l'urine.

Le volume de l'urine est nettement supérieur au taux normal.

L'urée est concentrée par le rein mais à un taux inférieur au taux normal.

Les chlorures sont toujours à un taux inférieur à celui du sang.

Les urines ont toujours un poids moléculaire très nettement inférieur au taux normal.

Quels mécanismes peut-on invoquer pour expliquer ces caractères principaux.

Volume de l'urine. — *Le volume très nettement* exagéré de l'urine, puisqu'il pourrait s'élever à près de 8 litres par 24 heures dans certains cas, constitue pour nous une des critiques les plus importantes qu'on peut faire à la méthode de Starling.

Chaque fois que nous avons noté au cours d'une perfusion de très grosses polyuries, nous avons constaté des altérations du rein à l'examen histologique. Sans doute ce chiffre de 8 litres ne constitue pas un chiffre habituel mais une sécrétion de 6 à 7 cmc. par 15 minutes est dans les expériences de Starling une moyenne souvent obtenue; si nous reportons ce chiffre de 7 cmc. à la sécrétion de chaque rein et à 24 heures cela nous donne une sécrétion de 1.344 cmc. par 24 heures, chiffre qui dépasse nettement la moyenne de la sécrétion normale du chien. Cette polyurie doit en partie au moins provenir de l'emploi de sang défibriné; d'autre part le rein est privé de toute connexion nerveuse; il est placé en dehors de l'organisme dans un entonnoir, circonstances qui diffèrent encore nettement d'une sécrétion normale.

Hypotonicité urinaire. — Starling a lui-même recherché les raisons qu'on pouvait invoquer pour expliquer les différences entre l'urine perfusée et l'urine sécrétée normalement. Les hypothèses qu'il émet sont intéressantes; cette anomalie dans la sécrétion du rein perfusé tiendrait essentiellement à ce fait que le rein, dans la technique de Starling est parcouru par du sang soustrait à l'organisme et ne restant pas en contact avec lui. Star-

ling rappelle les expériences de Richard et Plant (1). Ces auteurs éliminent la défibrination comme cause de cette absence de concentration chlorurée, car ils rapportent des expériences où en défibrinant le sang d'un chien et en le faisant circuler à nouveau dans son organisme, ils ont pu obtenir une concentration normale des chlorures. Richard et Plant perfusent le rein de lapin *in situ* au moyen d'une pompe, l'animal étant éviscéré ; le sang s'oxygénait dans les propres poumons de l'animal et venait en contact intime avec les tissus. Dans ces conditions, le rein a été capable de concentrer le *NaCl*. Starling et Eischoltz reprirent cette expérience d'une façon différente. Ils utilisaient le sang d'un chien rendu incoagulable en le défibrinant et faisaient repasser après la perfusion le sang sortant du rein, par tout l'organisme de ce deuxième chien. Le sang de la perfusion traversait donc totalement l'organisme d'un chien et cependant on ne constatait aucune modification dans l'absence de concentration des chlorures. Starling pense que cette faculté de concentrer le NaCl provient de ce fait que le sang circulant dans l'organisme se charge d'une substance hormonique qui apportée au rein par le sang circulant « le préviendrait de l'état des tissus, de leur contenu en eau et en NaCl, déclancherait ainsi le degré de la réabsorption en l'adaptant à chaque instant à l'état de l'organisme ».

L'élimination de NaCl est une élimination indirecte. Rohmann, Lauder Brunton, Veil montrent que l'élimination d'une dose de NaCl donnée se produit alors qu'au même moment il n'y a pas grande différence entre les chiffres d'hydrémie et de chlorurémie et les chiffres normaux. Haldane et Priestley notent que l'énorme diurèse occasionnée par l'ingestion d'eau ne dépend pas de la dilution générale du sang.

Les éliminations salée et aqueuse seraient en grande partie indépendantes l'une de l'autre, et aucune d'elles ne dépend d'un changement quelconque de leur concentration sanguine. Une concentration artificiellement très élevée de NaCl dans le sérum est incapable par elle-même d'amener un accroissement de l'élimination chlorurée.

Cette action hormonique des tissus, concernant la concentration des chlorures, agirait donc en réalité sur le seuil ; elle pourrait être inhibée par l'ingestion de grosses quantités d'eau amenant l'excrétion d'urines très peu concentrées ; on assisterait là à une inhibition des processus hormoniques normaux par la formation peut-être de substances inhibant les hormones par suite du passage du liquide hypotonique à travers la paroi intestinale ou le foie.

La fonction primitive du rein serait d'économiser les chlorures, comme chez les vertébrés inférieurs (le pourcentage des chlorures urinaires est chez eux toujours au-dessous de la concentration sanguine). Chez les mammifères-cette fonction de réabsorption tubulaire est mise en échec par les hor, mones.

Nous pourrions rapprocher de l'action hormonique de l'hypophyse sur la

(1) *Am. Journ. physiol.*, vol. 59, 1922.

cellule tubulaire, celle de l'extrait pancréatique. De Meyer (1) admet qu'en perfusant le rein avec de l'extrait pancréatique, on agirait sur les propriétés du rein en ce qui concerne l'élimination du glucose. L'extrait hypophysaire agirait sur le seuil de l'eau et du NaCl, l'extrait pancréatique sur celui du glucose. Nous avons refait les expériences de de Meyer sans pouvoir obtenir les mêmes résultats que lui.

Suppression physiologique de l'action tubulaire. — Starling et Verney admettent que le sang cyanuré abolit la seule fonction tubulaire. Ce *fait n'est pas absolument certain.* Les auteurs eux-mêmes reconnaissent qu'au bout de 10 minutes, cette action élective cesse et la membrane glomérulaire est elle-même touchée puisque les protéines passent dans l'urine. Or Starling lui-même avec Eischoltz a montré que le sang cyanuré permettait le passage des phosphates alors que les protéines étaient encore retenues ; il s'ensuit que le sang cyanuré intervient sur le glomérule avant même que les protéines passent. Les déductions très intéressantes de Starling concernant les fonctions tubulaires et glomérulaires ne sont donc pas à l'abri de toute critique.

Starling et ses collaborateurs sont obligés de conclure à une différence essentielle entre le liquide de perfusion et la sécrétion normale de l'urine; le mécanisme en est différent, comme on peut s'en apercevoir avec les phosphates.

Ces faits enlèvent dès lors une certaine valeur aux conclusions de Starling, relatives aux sièges de sécrétion des différentes substances par le rein.

PERFUSION DU REIN. — TECHNIQUE DE CARNOT ET RATHERY

Les auteurs (2) utilisent une technique assez différente de la précédente.

1° Le rein reste en place dans le corps de l'animal — on le soustrait simplement à la circulation en abouchant artère et veine à des canules en rapport avec le liquide perfusant — une canule est également placée dans l'uretère. On a soin d'autre part d'isoler complètement le rein du reste de la circulation en sectionnant les branches vasculaires partant de la capsule rénale ou se rendant des organes voisins dans le rein (3) ; l'organe reste donc uniquement en rapport avec l'organisme de l'animal par ses rameaux nerveux ;

2° Le liquide perfusant est constitué par un sang de chien citraté à 4 p. 1.000. Pour en avoir une quantité suffisante on saigne à blanc un

(1) *Arch. Int. physiol.*, 1909-1910.

(2) *Soc. Biol.; J. Path. gén.*, 1925, n° 3, 5 et 12 mars, 28 mai 1921, 24 juin 1922.

(3) Il est certain que les ruptures veineuses ainsi produites expliquent en partie la perte de la déperdition de liquide au cours de la perfusion et son irruption en dehors du rein, la perte est très variable suivant les animaux, elle est relativement facile à calculer. En arrachant les petits vaisseaux on fait déjà une certaine hémostase.

jeune chien assez gros et on prélève encore sur le chien qui sera perfusé la moitié environ de son sang. Cette saignée insensibilise remarquablement l'animal et permet d'éviter l'emploi d'un anesthésique, l'animal restant inerte pendant toute la durée, parfois assez longue de l'expérience ;

3° *Appareil de perfusion.* — L'appareil se compose de deux longs flacons, reliés l'un à l'autre, en communication avec un manomètre à mercure et maintenus dans un bain-marie à température constante : un thermomètre, plongeant dans le liquide perfusé, doit marquer 39° pendant toute la durée de l'expérience ; la pression reste à 18-20 cm. de Hg. Le vase I est une sorte de sas qui permet de renouveler le sang sans changer la pression : il reçoit le sang défibriné ou citraté, qui filtre à travers une bourre d'ouate de verre. Puis on interrompt la communication avec l'entonnoir : et à l'aide d'une poire de Richardson et d'un jeu de robinets, on fait passer le liquide oxygéné dans le vase II, d'où il se rend à un tube III où sa température, sa pression, son oxygénation sont contrôlées, et où l'on peut ajouter diverses substances à expérimenter : de là il se rend à la canule artérielle. A la sortie du rein, il est recueilli par la canule veineuse et se collecte dans un récipient gradué IV où sa quantité par minute peut être mesurée pour établir le débit sanguin : il est alors remis dans l'entonnoir surmontant le vase I, et est, à nouveau, réchauffé, oxygéné et mis sous pression. On peut ainsi facilement se rendre compte du débit sanguin ; les dosages divers sont faits sur des prélèvements successifs, qu'il est très facile d'effectuer à l'entrée et à la sortie du rein.

Cette technique a l'avantage de permettre la mesure du débit sanguin et l'analyse de prises fréquentes : les quantités de sang passant à travers le rein, peuvent être comparées à chaque instant aux quantités sécrétées et donnent le rendement sécrétoire du rein en eau, en sels, en urée, etc. Elle a, par contre, l'inconvénient d'établir la circulation sous pression constante, sans pulsations : or Lamy, Mayer et Rathery ont montré l'importance des pulsations glomérulaires, le glomérule agissant comme une sorte de pompe qui joue un rôle pour la progression de l'urine dans les tubes urinifères : on peut, il est vrai, facilement imprimer à notre appareil des différences rythmiques de pression.

Nous noterons que le débit circulatoire à travers le rein, à pression constante (20 cm. de Hg) est réglé par le rein lui-même : or ce débit est, semble-t-il, très inférieur au débit sanguin normal. De ce fait, nous observons une circulation *au ralenti* qui facilite l'étude des phénomènes, mais modifie peut-être le débit urinaire. Comme inconvénient de cette méthode, nous indiquerons que la canule veineuse exige une grande surveillance : car la veine, peu rigide, se coude facilement : d'où modification du débit et œdème du rein, ce qui altère beaucoup les résultats. Un autre inconvénient est la tendance du sang à se méthémoglobiniser. Il faut veiller, d'autre part, à ce que l'incoagulabilité persiste et à ce que la viscosité du sang n'augmente pas.

Dans un certain nombre d'expériences (et sans que nous ayons pu toujours en saisir la raison), la sécrétion ne s'est pas établie ou a cessé au

cours de l'expérience, l'examen histologique n'indiquant pas la cause de cet échec.

Mais, le plus souvent, la sécrétion est très satisfaisante : l'urine est jaune, *non albumineuse, non hématique.* C'est là le critérium nécessaire d'une bonne expérience ; car toute urine de perfusion albumineuse ou hématique doit être rejetée comme ne représentant pas un travail sécrétoire normal du rein.

RÉSULTATS CONCERNANT LA SÉCRÉTION DES REINS PERFUSÉS

Nous croyons bon de définir certains termes, que permet de fixer la technique précédente en rendant aisée la comparaison constante des volumes et de la composition du liquide perfuseur d'une part, de l'urine sécrétée d'autre part.

La *concentration* représente le chiffre de dosage des principaux éléments (eau, urée, NaCl, glucose) rapporté à 1.000 cmc. de sang ou d'urine.

La *vitesse de perfusion* est caractérisée par le chiffre exprimant le nombre de cmc. de sang passant à travers le rein dans l'unité de temps ; la *vitese de sécrétion* représente le nombre de cmc. d'urine par unité de temps. Nous calculons, le plus souvent, la vitesse horaire de perfusion et de sécrétion.

Les *débits, sanguin* et *urinaire,* des diverses substances (eau, urée, sels, sucre) sont obtenus en multipliant la concentration par la vitesse.

Le *rendement* qui, dans certaines de nos expériences, représente le chiffre le plus expressif, est le nombre de cmc. ou de gr. sécrété par un litre de liquide perfuseur : c'est donc le rapport entre la quantité sécrétée et la quantité perfusée dans un même temps, multipliée par 1.000 (pour ne pas traîner de chiffres décimaux) : c'est le *rapport des débits,* pour l'eau et pour les divers éléments (urée, NaCl, chlorures). Ce rendement exprime, d'une façon très simple, l'intensité du travail sécrétoire du rein et a l'avantage (puisqu'il s'agit d'un rapport) d'éliminer le facteur temps. Ce *rendement* exprime la même idée que le mot *diurèse,* dont nous ne nous servirons pas, parce qu'imprécis et ne s'appliquant qu'à l'ensemble de la sécrétion. Une augmentation ou une diminution de rendement en eau, en urée, en sels, en sucre, indique une modification en plus ou en moins, du travail sécrétoire du rein.

Un autre facteur, fort utile pour apprécier ce travail du rein, est le *rapport des concentrations,* très facile à calculer dans nos expériences et qui leur donne leur valeur.

A. — *SÉCRÉTION AQUEUSE*

Nous avons cherché à établir le débit et le rendement de l'eau, au cours des perfusions, suivant la qualité du liquide :

1° En utilisant le sang comme liquide perfusé, sans addition d'autres substances que le citrate de soude.

2° En se servant de sang dont la teneur en urée, en NaCl, en glucose et en eau a été modifiée.

Sang pur.

Débit	Rendement	Débit	Rendement
—	—	—	—
2,5	0,77	4,8	4,6
1,8	0,93	8,4	4,9
1,2	1,1	4,8	5,55
2,7	1,2	8,4	5,7
7,8	2,3	5,4	5,7
5,4	2,38	7,2	6,49
6	2,43	19,8	6,8
3,6	2,9	12,6	8,65
5,4	3	21	10,41
6	3,1	22,2	15,3
1,8	4	15,6	18,3
7,2	4,5		

La moyenne du débit urinaire horaire est de 7 cmc. 6 ; celle du rendement de 5,1.

D'après ces chiffres, avec une même pression et une même température, le débit et le rendement sont très variables d'un animal à l'autre, et aux différents temps d'expérience, puisque le débit varie entre 1,2 et 22,2 (moyenne 7 cmc. 6 par heure) et le rendement entre 0,77 et 18,3 ; la moyenne étant pour 24 expériences de 5 cmc. 1 d'urine pour un litre de sang passant à travers le rein. Les trop gros débits sont, d'ailleurs, suspects et doivent être éliminés comme indiquant plutôt une filtration qu'une véritable sécrétion.

Débits et rendements à des temps différents de la perfusion chez le même animal.

1re prise.	6	3,1	1re prise.	4,8	4,6
2e —	8,4	4,1	2e —	13,8	10,7
1re prise.	8,4	4,9	1re prise.	19,8	6,8
2e —	12	7	2e —	15,6	7,4
1re prise.	3,8	2,9	1re prise.	3,6	1,9
2e —	15,6	10,8	2e —	9	4,9
1re prise.	5,4	5,7	1re prise.	13,2	8
2e —	7,2	10,2	2e —	6,6	4

Le débit et le rendement augmentent habituellement à la 2e prise. Il y a presque toujours, au début de la perfusion, un temps d'amorçage de la sécrétion urinaire. Mais la sécrétion une fois installée se maintient à la même vitesse. Il ne faut donc jamais s'en tenir à l'urine sécrétée lors de la première perfusion. Ces différences de rendement au cours d'une même expérience compliquent beaucoup la comparaison des résultats.

Perfusion des deux reins chez le même animal.

Voici une expérience caractéristique :

	Débit	Rendement
	—	—
Rein droit.	23,4	7,8
Rein gauche.	24,6	7,9

Dans cette expérience, débit et rendement ont été identiques avec les reins droit et gauche.

Sang modifié.

a) *Perfusion avec du sang dilué.* — Le liquide perfusant est du sang dilué fortement avec du sérum physiologique (5, 6, 8 fois). Le débit est, en général, considérable : en une heure, on note des chiffres de 57 cmc., de 40 cmc. de 30 cmc. Les rendements sont trop élevés : le rein a une certaine ébauche, de sécrétion, mais il agit aussi à la façon d'un simple filtre. Cette technique n'est donc pas à retenir.

b) *Perfusion avec du sang additionné à la fois d'urée, de NaCl, de glucose* (3/1000). — En comparant les résultats des perfusions avec du sang normal, puis avec du sang additionné d'urée, de NaCl et de glucose (à 3 p. 1.000), enfin à nouveau avec du sang normal, on a les chiffres suivants :

	Débit	Rendement
	—	—
Sang normal.	21	10,2
Même sang avec urée, glucose, NaCl (3 p. 1.000).	30,6	46
Sang normal.	25,2	28

L'adjonction de ces corps a produit une augmentation immédiate et considérable du débit et du rendement. Le retour au sang normal dans une 3e perfusion réduit ces chiffres et les rapproche des premiers ; mais il reste probablement encore dans le rein un peu des substances ajoutées à la 2e expérience : d'où l'élévation des troisièmes chiffres par rapport aux premiers.

c) *Perfusion avec du sang uréifié* (4 gr. 20 p. 1.000 sont ajoutés au sang).

Le débit et le rendement sont, en général, plus élevés qu'avec le sang pur, une 3e perfusion donnant avec le sang normal un débit et un rendement identiques à ceux de la première.

d) *Perfusion avec du sang glucosé* (2,6 at 19 gr. de glucose p. 1.000).

Débit et rendement sont très élevés, surtout avec addition de fortes doses de glucose :

	Débit	Rendement
	—	—
Sang pur	1,86	0,93
Sang + 2 gr. de glucose.	4,26	3,9
Sang pur	5,28	5,55
Sang + 6 gr. de glucose.	14,8	22,4
Sang pur	7,2	4,5
Sang + 19 gr. de glucose	9,8	33,3

B. — *SÉCRÉTION D'URÉE, DE CHLORURE DE SODIUM, DE GLUCOSE : POUVOIR DE CONCENTRATION DU REIN*

1° Urée.

L'urée est une substance sans seuil, dont il est intéressant de comparer, dans le sang et l'urine, la concentration, le débit et le rendement.

a) *Avec du sang pur,* il existe une *élévation très marquée de la concentration de l'urée dans l'urine.* Voici quelques chiffres indiquant les pourcentages d'urée dans le sang et l'urine, rapportés à 1.000 :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
—	—	—	—	—	—
0,20	1,09	0,28	1,44	0,42	0,89
0,27	2,14	0,25	1,84	0,02	0,47
0,29	0,51	0,24	2,53	0,32	1,22

Le débit et le rendement sont variables et n'offrent pas autant d'intérêt.

L'urée subit une concentration très nette, qui est caractéristique de l'activité sécrétoire du rein.

Au cours d'une même expérience chez le même animal, mais avec des perfusions successives, la concentration est toujours moins forte dans la 2e perfusion que dans la 1re : mais elle reste supérieure à celle du sang, le rein concentrant *toujours* l'urée.

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
—	—	—	—	—	—
0,27	2,14	0,28	1,44	0,22	0,47
—	0,84	—	0,46	—	0,27
0,27	0,51	0,25	1,84	0,32	1,22
—	0,44	—	0,36	—	0,65

La valeur de cette concentration, calculée pour la 2e perfusion, est respectivement de 61 p. 100, 64 p. 100, 44 p. 100, 22 p. 100, 103 p. 100 et 21 p. 100. Elle est donc assez différente d'un sujet à l'autre. Mais *la concentration existe dans tous les cas.*

Le débit et le rendement varient d'un animal à l'autre et cette variation ne se fait pas toujours dans le même sens.

b) *Avec du sang uréifié* (addition de 4 gr. 50 d'urée pour 1.000 de sang), nous avons obtenu, dans 16 expériences, une concentration en urée très marquée dans l'urine. Les différences entre les 1re et 2e perfusions sont, ici, beaucoup moins sensibles, en raison de l'élévation du taux de l'urée (qui évite peut-être la cause d'erreur tenant à l'existence d'urine ancienne dans le rein au cours de la 1re perfusion). Par là même, les chiffres de concentration uréique sont très remarquablement expressifs.

	Sang	Urine		Sang	Urine
	—	—		—	—
1re perf. . .	4,72	6,43	1re perf. . .	4,40	6,76
2e — . . .	4,72	6,32	2e — . . .	4,40	6,31
1re perf. . .	4,40	6,18	1re perf. . .	5,09	7,20
2e — . . .	4,40	6,38	2e — . . .	5,09	6,76
1re perf. . .	4,10	6,35	1re perf. . .	4,98	6,38
2e — . . .	4,10	5,19	2e — . . .	4,85	6,80
1re perf. . .	4,59	8,57	1re perf. . .	4,79	4,92
2e — . . .	4,59	7,85	1re — . . .	3,64	6,24
1re perf. . .	4,80	7,92	1re — . . .	3,21	6,76
2e — . . .	4,80	6,60	1re — . . .	4,06	4,66
3e — . . .	4,80	5,96	1re — . . .	4,60	7,40

Le fait capital à retenir est que, dans toutes nos expériences, l'urée se concentre du sang dans l'urine.

2° Chlorures.

Les chlorures sont des substances à seuil, dont le régime de sécrétion est, par conséquent, différent de celui de l'urée.

a) Avec du *sang pur*, et chez des animaux différents, la concentration subit des variations de sens variable,

Dans certains cas, les chlorures sont à un taux *moins élevé* dans l'urine que dans le sang :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
—	—	—	—	—	—
6,20	4,28	6,05	5,75	5,84	5,44
6,16	5,20	6,20	6	5,69	5,40
5,95	5,75	6,34	5,40	6,48	5,80

Au cours d'une même expérience, la *concentration* est un peu moindre lors de la 2e prise que lors de la première. Mais elle reste inférieure à celle du sang au moment de la 2e prise.

Dans d'autres cas, la concentration en chlorures est *plus grande* dans l'urine que dans le sang :

Sang	Urine	Sang	Urine	Sang	Urine
—	—	—	—	—	—
5,95	6,15	6	6,25	6,47	6,77
6,10	6,40	6,12	6,20	5,06	5,20
5,80	6	5,12	5,67	5,74	5,94

Les débits oscillent entre 0,007 et 0,131.

Le rendement varie, avec des chiffres extrêmes, de 2 et 16,4.

Débit	Rendement	Débit	Rendement	Débit	Rendement
0,030	3,10	0,032	5,7	0,036	10
0,031	2,60	0,030	4,7	0,066	7,9
0,051	5	0,122	6,8	0,131	15,7
0,020	2,7	0,020	1,8	0,090	16,4
0,007	2	0,108	8,7		

On peut donc admettre que *les urines éliminent les chlorures à un taux de concentration tantôt supérieur et tantôt inférieur à celui du sang*, conformément à ce qui peut se produire dans la sécrétion normale.

Le débit a été presque constamment plus élevé dans la 2e perfusion que dans la première, ainsi que le rendement :

b) Avec le *sang modifié*, on obtient des résultats de même sens ;

1° Avec le *sang uréifié* notamment, on a des rendements élevés, avec abaissement de concentration dans l'urine ;

2° Avec le *sang hyperchloruré*, on constate *toujours* une déconcentration des chlorures dans l'urine, une augmentation du débit et un rendement assez élevé.

Concentration Sang	Urine	Débit	Rendement
8,04	7,24	0,03	9,7
6,34	5,40	0,108	8,7
9,40	8,78	0,108	18,8
6,78	5,53	0,108	4,1

Dans deux expériences nous avons perfusé d'abord avec du sang hyperchloruré, puis avec du sang moins chloruré. On constate toujours une déconcentration des chlorures dans l'urine, mais le rendement et le débit baissent immédiatement avec le sang moins chargé en NaCl.

3° Avec le *sang hyperglucosé* (9/1000), on observe encore une déconcentration des chlorures dans l'urine, avec augmentation du débit et du rendement.

	Concentration Sang	Urine	Débit	Rendement
1re perf.	5,40	4,08	0,154	10,4
2e —	5,40	3,88	0,193	23,6

On peut donc conclure que le rein déconcentre, le plus généralement, les chlorures, du sang à l'urine ; le phénomène étant de même sens et renforcé, avec élévation du débit et du rendement, après addition au sang d'urée et de glucose.

3° Glucose.

L'étude des perfusions de glucose se heurte à des difficultés spéciales tenant à la glycolyse qui se produit pendant la durée de l'expérience, et dont on doit tenir compte.

a) *Avec le sang pur*, chez des animaux différents, la *concentration du glucose dans l'urine a été, le plus souvent, moins forte que dans le sang* (19 fois sur 26 chiens). Nous avons dosé le taux du sucre sanguin au début et à la fin de la perfusion et avons pris le chiffre moyen pour tâcher de rectifier l'erreur provenant de la glycolyse.

La déconcentration dans l'urine est souvent très marquée et a varié de 3,3 à 56 p. 100.

Dans trois cas, la *concentration* a été *identique dans le sang et l'urine.*

Dans quatre cas la *concentration* fut trouvée *un peu plus forte dans l'urine que dans le sang*, ce qui tient peut-être à des erreurs d'analyse ou à la glycolyse.

Le débit varie d'un animal à l'autre, ainsi que le rendement.

b) Avec le *sang modifié* on a des résultats de même sens.

1° Avec le *sang uréifié*, à 4,5 p. 1.000, il y a déconcentration constante du glucose du sang dans l'urine ;

2° Avec du *sang hyperglucosé* (addition de 2, 3, 4, 6 et 19 gr. de glucose par litre), la concentration a été, 7 fois, moins élevée dans l'urine que dans le sang : elle a été, 5 fois, plus élevée dans le sang et 2 fois à égalité.

Si, à des taux moyens d'hyperglycémie voisinant ceux qu'on retrouve chez l'homme diabétique, le rein concentre parfois le sucre dans l'urine, avec de très fortes hyperglycémies, au contraire il semble le déconcentrer toujours. Le débit était notablement augmenté (jusqu'à 0,34 et 0,89). Le rendement aussi atteignait 13, 15, 23 et 29.

TRAVAIL SIMULTANÉ DES DEUX REINS VIS-A-VIS DES ÉLÉMENTS SÉCRÉTÉS (EAU, URÉE, CHLORURE, GLUCOSE)

Chez un chien nous avons dosé simultanément les éléments sécrétés par chacun des deux reins au cours d'une même perfusion.

	Eau		Urée				Chlorures				Glucose			
			Concent.				Concent.				Concent.			
	Débit	Rend	Sang	Urine	Débit	Rend.	Sang	Urine	Débit	Rend.	Sang	Urine	Débit	Rend.
Rein droit. .	23,4	7,8	5,17	5,22	0,120	7,8	6,13	6,83	0,156	8,1	1,09	0,85	0,019	6
Rein gauche.	24,6	7,9	5,17	5,39	0,132	8,2	6,13	6,28	0,150	8,1	1,09	0,72	0,017	5,2

Les différences entre les deux reins sont peu marquées. Dans cette double expérience, l'urée a été concentrée, les chlorures ont été concentrés, le glucose a été déconcentré.

CONCLUSIONS

La perfusion rénale, par la technique que nous indiquons, est une méthode intéressante, surtout en ce qu'elle permet la comparaison constante des débits et des concentrations sanguines et urinaires. Mais cette méthode est délicate et comporte de nombreuses causes d'erreur. Elle ne conserve l'intégrité des cellules rénales (1) qu'avec du sang pur ; toute urine albumineuse ou hématique doit être rejetée. De grandes différences s'observent, non seulement d'un animal à l'autre, mais d'une perfusion à la suivante chez le même animal, suivant la fatigue sécrétoire du rein, avant même l'altération du rein décelée par l'apparition d'albumine, de sang et par l'examen histologique.

Néanmoins, certains faits, très nets et importants, se retrouvent constamment :

1° Il y a dans le rein perfusé une véritable *sécrétion* d'une urine claire, non hématique, non albumineuse ;

2° Nous avons mis en évidence, de façon constante, le travail de sécrétion du rein perfusé, par la *concentration de l'urée*, le taux de l'urée dans l'urine étant toujours supérieur au taux de l'urée dans le sang ;

3° Le *chlorure de sodium*, au contraire, subit une *déconcentration* ou une *concentration ;*

4° Le *glucose* subit dans le rein une *déconcentration habituelle*, lorsque le taux dans le sang est moyen, voisin de la glycémie normale : le rein semble au contraire le *concentrer* et l'éliminer par l'urine à un taux supérieur à celui du sang en cas d'hyperglycémie moyenne ; enfin en cas d'hyperglycémies expérimentales très fortes, le rein semble déconcentrer le glucose ;

5° Le travail des deux reins semble très voisin sinon absolument identique, du moins dans l'expérience que nous avons faite ;

6° Ces expériences de perfusion, même en variant dans de très larges limites le taux de concentration sanguine, aboutissent à des résultats comparables à ceux que l'on note dans la sécrétion physiologique du rein chez l'animal et chez l'homme.

Malgré ses défectuosités, cette technique délicate donne donc des résultats intéressants : elle permet notamment de faire varier la vitesse, le débit, le taux de concentration du sang et de noter, constamment, les modifications correspondantes de l'urine sécrétée ;

7° Cette technique a permis à Carnot et Rathery de démontrer l'existence de nerfs fréno-sécréteurs au niveau du rein (Voir Nerfs du rein) ;

8° Elle a rendu possible l'étude de l'action de certains éléments humoraux (hormones) et d'un certain nombre de diurétiques.

Carnot, Rathery et Gerard (2) ont étudié l'action de l'allylthéobromine (3),

(1) Les examens histologiques des reins perforés ont été pratiqués.
(2) *Soc. biol.*, 23 juillet 1921.
(3) *Soc. biol.*, 1921.

ils ont pu montrer que le médicament agissait par voie nerveuse et par action directe sur le rein.

a) Par voie nerveuse : l'introduction d'allylthéobromine dans la circulation générale (injection intra-musculaire au lapin perfusé) provoque une diminution de la vitesse du sang, due à une vaso-constriction des vaisseaux rénaux ; cependant il y a augmentation du débit urinaire et du rendement ;

b) Par action directe sur le rein : l'addition du médicament au liquide de perfusion (0 gr. 20 par 4 litres), détermine une augmentation du débit sanguin et urinaire.

Le débit sanguin passe de 22 à 63.

Le débit urinaire de 0,12 à 0,62 ;

Le débit de NaCl et le débit uréique augmentent également.

CRITIQUE GÉNÉRALE DES RÉSULTATS OBTENUS PAR LA PERFUSION

La méthode des circulations artificielles au niveau du rein est basée sur la persistance de l'activité rénale sur le rein extirpé au dehors de l'organisme.

Sollmann admet qu'après 48 heures d'isolement l'organe opère encore la synthèse de l'acide hippurique et que la sensibilité des vaisseaux du rein vis-à-vis de l'adrénaline persiste pendant plus de 48 heures.

Heger, Mosso démontrent que le rein extirpé et irrigué reste sensible aux excitations électriques pendant plus de 24 heures. Demoor et Hendrix estiment qu'il est le siège pendant plusieurs heures de réactions osmotiques normales.

A notre avis toutes ces constatations précédentes ne démontrent pas nécessairement que l'organe a conservé un fonctionnement sécrétoire normal. Nous estimons préférable de ne pas sortir le rein de l'organisme et de perfuser ainsi *in vivo*.

Les examens histologiques de reins ainsi perfusés montrent des figures histologiques normales à la condition que la perfusion soit faite dans des conditions de température et de pression convenables.

Le rein doit être perfusé par du sang pur, le sang dilué et à plus forte raison les solutions salées iso, hyper et hypotoniques lèsent le rein et doivent être absolument rejetées de toute technique de perfusion.

Le sang défibriné ne paraît pas dénué de tout inconvénient.

Qu'on utilise la technique de Starling ou celle de Carnot et Rathery, le liquide obtenu tout en étant bien un liquide de sécrétion, ne paraît pas correspondre absolument à une sécrétion normale.

Circulation rénale et volume de sécrétion rénale. — Avec la technique de Starling, la sécrétion est trop abondante, avec celle de Carnot et Rathery elle est trop faible. Mais cette diminution de la sécrétion dans cette dernières technique s'explique aisément de par la circulation réduite se faisant dans le rein.

Si on admet les chiffres de Barcroft et Brodie, Burton, on peut estimer que le rein est irrigué par près de 2 fois son poids de sang par minute, or, avec la technique de Carnot et Rathery la circulation est infiniment plus restreinte, par contre, elle paraît trop intense avec celle de Starling. Cette question de vitesse de circulation est du reste assez complexe car une certaine stagnation de sang dans le rein peut modifier les phénomènes de sécrétion dans des sens assez différents.

Tension artérielle. — La nécessité d'une élévation de la tension dans la technique de Carnot et Rathery s'explique par le manque d'action mécanique du glomérule (pompe aspirante et foulante) qui est conservée dans celle de Starling.

Ces critiques, une fois posées, il est intéressant de constater que les deux techniques précédentes arrivent à des résultats identiques en ce qui concerne l'urée.

Pour le NaCl et le glucose, les résultats obtenus par Carnot et Rathery paraissent se rapprocher plus de l'état physiologique.

Starling a pu avec sa technique émettre une série de constatations fort intéressantes concernant le mécanisme général physiologique de la sécrétion rénale, mais on ne saurait être trop prudent dans l'assimilation d'un rein perfusé à un rein normal en ce qui concerne ces questions très complexes relatives au mode et au lieu de sécrétion des différentes substances par le rein.

Carnot et Rathery ont de leur côté pu aborder d'une façon nouvelle la question de l'action du système nerveux sur la sécrétion rénale ; ils ont également cherché par cette méthode à analyser le mode d'action de certains diurétiques.

Reste la question des hormones agissant sur la cellule rénale et aussi sur les seuils. Starling fait à ce sujet des hypothèses fort curieuses ; il explique l'absence de concentration du NaCl et la polyurie par cette absence d'hormone, le sang perfusant n'ayant pas circulé à travers l'organisme ; les expériences de Carnot et Rathery obtenant une concentration du NaCl ne seraient pas en faveur de cette hypothèse.

Henri Frédéricq et L. Melon (1), perfusent le rein avec du liquide de Locke pur ou additionné de d. alanine ou de l. leucine ; ils constatent dans le liquide perfusé un certain degré d'acidité et la présence de quantités appréciables d'azote titrable au formol supérieures à celles reçues par l'organe. On ne constate en utilisant le liquide de Locke pur aucune de ces deux modifications.

(1) *Soc. belge Biol.*, 28 juillet 1923.

PHYSIOLOGIE DES DIURÉTIQUES

L'étude du mode d'action des diurétiques a fait l'objet d'un très grand nombre de travaux. On doit reconnaître cependant qu'aucune notion bien nette ne se dégage.

Nous avons vu que le mécanisme de la sécrétion rénale se heurte encore à bien des obscurités et que les théories proposées sont très dissemblables.

Cette confusion qui existe touchant le mécanisme de la sécrétion normale explique toute la difficulté du problème à résoudre quand il s'agit d'étudier le mode d'action des diurétiques.

MODES D'ACTION

Dans le problème de la diurèse, il n'y a pas à envisager exclusivement la quantité d'urine sécrétée, mais il faut également tenir compte du taux des éléments contenus dans l'urine. Si la quantité d'eau excrétée est dans une certaine mesure fonction de la quantité de sels éliminés (volume obligatoire résultant de la concentration maxima), il existe cependant une certaine indépendance entre l'eau d'une part et les autres constituants de l'urine; il en est de même pour ces derniers, un des éléments pouvant être excrété à l'état prépondérant.

Quelle que soit la théorie admise, on peut concevoir *a priori* que les diurétiques peuvent agir sur la sécrétion rénale.

1° En modifiant la composition du liquide d'apport ;

2° En intervenant sur le facteur circulatoire ;

3° En agissant directement sur les tubules sécréteurs et le glomérule.

1° ***En modifiant la composition du liquide d'apport.*** — Le rein ne faisant qu'emprunter au sang les éléments qu'il sécrète (en dehors de l'ammoniaque et de l'acide hippurique), il est aisé de comprendre que toute exagération dans l'apport à l'organisme de l'un quelconque de ces éléments puisse aboutir à une augmentation de son excrétion. Il est inexact cependant

de croire qu'il suffit d'augmenter l'apport d'une substance pour exagérer son débit urinaire.

La substance ingérée peut être éliminée par d'autres voies que le rein, elle peut être mal absorbée et excrétée par les fèces, elle peut être enfin retenue dans les tissus. A supposer même qu'elle arrive au rein, ce dernier n'étant pas un simple filtre mais une véritable glande, peut ne pas répondre à l'excès d'apport.

Nous envisagerons surtout dans ce premier groupe de diurétiques, ceux qui déterminent une augmentation de l'hydrémie.

Il existe des diurèses sans hydrémie et des hydrémies sans diurèse, il n'y a donc pas nécessairement parallélisme entre les deux phénomènes.

Hydrémie. — Nous savons que l'eau existe dans le sang combinée aux colloïdes.

Il existe donc une tension osmotique des protéines du plasma ; celle-ci serait d'après Starling d'environ 30 mm. de Hg (1).

Si le sang est rendu très hydrémique, la tension des colloïdes du sang étant très basse, l'excrétion urinaire se produirait d'une façon beaucoup plus aisée. L'eau est véritablement sécrétée par le rein; elle possède très probablement un seuil (Ambard) et le seuil peut être représenté par la façon dont elle est liée aux protéines du plasma (Ellinger, Ambard, Cushny).

On peut imaginer l'augmentation de la diurèse par une dilution sanguine d'une part et par un abaissement de la pression osmotique des protéines d'autre part. Mais cette dernière jouit d'une véritable indépendance vis-à-vis de la première (Starling) ; nous ne pouvons entrer dans des détails à ce sujet mais nous signalerons que Govaerts dans les œdèmes brightiques a pu en plus de la dilution sanguine constater un abaissement de la pression par gramme de protéines pouvant atteindre la moitié de la réaction normale. On peut imaginer qu'un agent diurétique puisse intervenir en déterminant des changements de nature physico-chimique des colloïdes du plasma.

On doit envisager deux modes de production de cette hydrémie.

1° On peut obtenir très facilement cette hydrémie en pratiquant des injections sous-cutanées ou intra-veineuses de solutions salées isotoniques ou en faisant boire de l'eau.

L'eau ingérée dilue le sang et est éliminée par les urines en 6 à 7 heures. L'eau contenant du CO^2 est plus vite résorbée et consécutivement plus rapidement éliminée.

Moraczewski (2) admet qu'une nourriture riche en graisse et en sucre détermine une rétention de l'eau dans l'organisme normal. Cette rétention est suivie d'une élimination pendant les 24 heures suivant l'ingestion, de l'eau

(1) La cellule rénale n'extrait peut-être pas l'eau et les différentes substances du sang lui-même. Si on admet la théorie sécrétoire tubulaire; il y a déjà eu un passage du sang des capillaires dans les espaces intertubulaires; or la pression osmotique des protéines est inférieure dans la lymphe à celle qu'elle présente dans le sang.

(2) *J. Path. gén.*, 1925, p. 12 ; *Soc. pol. biol.*, 23 juin 1924.

et des sels retenus. Il y aurait formation d'acides gras déterminant un gonflement des colloïdes. Au contraire, les albumines fournissent des sulfates qui dégonflent les colloïdes provoquant une diurèse plus abondante. Les citrates produisent un effet analogue aux graisses et aux sucres; les rhodanates agissent comme les albumines.

2° Dans certaines circonstances pathologiques, on peut obtenir cette hydrémie par un mécanisme différent ; ce n'est plus de l'eau ingérée qui la provoque, mais l'eau même qui existe en surabondance dans les tissus (*œdème*); le plasma de la lymphe pénètre dans le sang, mais comme il renferme trois fois moins d'albumine que le plasma sanguin, l'hydrémie se produit. On peut également obtenir le même effet par une *saignée abondante* (Lemierre et Bernard) (1).

Une *hypersécrétion intestinale* non suivie d'élimination anale aboutit au même résultat par résorption de l'eau allant de l'intestin dans le sang.

Le mécanisme de la rétention tissulaire d'eau et son influence sur la diurèse ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Widal et ses élèves, Achard ont montré le rôle de NaCl. L. Mayer, Magnus Lévy, L. Blum font jouer un rôle non pas à NaCl mais à Na. L'ion Na réglerait les phénomènes d'hydratation. Si on remplace dans les tissus l'ion Na par Ca ou K, qui déplacent l'ion Na, on voit se produire une élimination d'eau. L. Blum a décrit ces diurétiques, les sels de Ca et de K, sous le nom de *diurétiques interstitiels*. Les sels de strontium agissent d'une façon moins énergique que les sels de Ca et de K; le strontium exerçant une action antagoniste tantôt sur le K tantôt sur le Na.

Il faut, écrit L. Blum « dans ces actions antagonistes considérer deux modes d'actions; les actions de groupes et les actions individuelles. Les actions de groupes s'exercent valence contre valence (antagonisme des cations mono et bivalents des expériences de Lœb sur le développement des œufs de Fundulus), les actions individuelles s'exercent métal contre métal (antagonisme du K et Na des expériences d'Overton sur l'activité musculaire, antagonisme du Ca et magnésium, etc...) le strontium agit surtout par sa valence exerçant une action non spécifique sur les ions monovalents, le Ca agissant lui, avant tout, d'une façon spécifique, c'est-à-dire sur le Na, d'où la supériorité du Ca comme agent diurétique ».

2° ***En intervenant sur le facteur circulatoire.*** — Il faut que la pression du sang soit supérieure à la passion osmotique des protéines (30 mm. de Hg, Starling).

Les éliminations rénales cessent de s'effectuer quand la tension artérielle descend au-dessous de 40 mm.; par contre, cette sécrétion augmente à peu près proportionnellement à l'augmentation de la tension artérielle dans les limites physiologiques (Goll, 1854).

Par contre, si le sang est rendu artificiellement très hydrémique, la ten-

(1) *Presse méd.*, 5 juin 1926 ; *Th. Bernard*, 1925.

sion osmotique des protéines étant très basse, on peut obtenir une excrétion urinaire avec une tension artérielle minime (Gottlieb et Magnus) (1).

La diminution de la tension veineuse au niveau du rein favorise la diurèse; c'est ainsi que la saignée interviendrait, pour une part tout au moins (E. Bernard) (2); en augmentant l'énergie cardiaque et en diminuant la stase veineuse, la saignée accélère la vitesse du sang.

A côté de l'élévation de la pression, un autre facteur circulatoire entre en jeu, c'est la *rapidité* de circulation du sang à travers le rein; il faut que la circulation soit suffisamment rapide et ce point est plus important pour la grandeur de la diurèse que l'état de la tension sanguine.

On comprend dès lors comment peut intervenir l'état des vaso-moteurs; une vaso-constriction réflexe diminuant la circulation périphérique (bain froid), une vaso-dilatation l'exagérant (bain chaud). Mais il s'en faut de beaucoup que l'état des vaso-moteurs soit identique au niveau du rein et dans les autres parties de l'organisme; souvent la vaso-constriction rénale cède plus rapidement que la vaso-constriction intestinale par exemple; il en résulte une augmentation rapide et marquée de la diurèse. On connaît le besoin d'uriner qui accompagne le bain froid.

Porak a étudié récemment l'influence du bain sur la diurèse, pour lui la température périphérique n'a pas une action directe sur la diurèse, ce qu'il importe c'est que la température du bain soit légèrement différente de la température du corps; le meilleur effet du bain est constaté vers la fin de l'après-midi.

Par suite de la vascularisation très spéciale du rein, plus particulièrement des glomérules, les vaso-constricteurs agissent de façon très énergique sur les artérioles rénales, ils tendent à abaisser la pression glomérulaire malgré l'élévation de la tension générale. Les vaso-dilatateurs abaissent aussi la pression glomérulaire.

On a constaté que certaines substances (comme l'urée ou le sulfate de sodium) provoquent une dilatation élective de l'artère rénale, tout en restant sans effet sur la carotide.

3° ***En agissant sur les glomérules et les tubules sécréteurs.*** — Glomérules. — Les partisans de la fonction sécrétrice des glomérules admettent que les diurétiques peuvent intervenir sur l'état de la membrane glomérulaire en modifiant sa perméabilité (Mayer et Gottlieb) (3).

Sobieranski et Modrakowski estiment que les sels augmentent le processus de filtration et d'osmose glomérulaire.

Certaines substances peuvent même à la longue bloquer cette perméabilité et arrêter ainsi la diurèse (sel marin).

Canalicules. — Qu'on admette avec Cushny que les tubules aient simplement une fonction de réabsorption élective ou avec d'autres auteurs

(1) *Arch. f. exp. Path. u Pharm.*, 1908.
(2) A condition qu'elle soit très abondante.
(3) *Die Experimen telle Pharmakologie*, 1914.

qu'ils aient une propriété sécrétrice, on doit envisager pour les diurétiques une action tubulaire. On peut imaginer quatre modes d'action :

a) Absence de réabsorption tubulaire.

Cushny pense que la présence dans l'urine de substances difficilement réabsorbées par les tubules, modifiant la pression osmotique intra-tubulaire, empêche la réabsorption de l'eau et détermine une véritable diarrhée tubulaire. C'est ainsi par exemple que le sulfate de soude serait plus diurétique que le NaCl. Cette absence de réabsorption pourrait ressortir d'autre part d'une action directe du médicament sur la cellule tubulaire.

La caféine agirait par ce mécanisme pour Sobieranski et Modrakowski.

b) Excitation élective tubulaire.

Un autre mécanisme intervient provenant de l'action élective du médicament sur le tubule lui-même. On a constaté que certains diurétiques (caféine) avaient une action d'autant plus marquée qu'ils étaient présents en plus grande quantité dans le liquide urinaire (1). Cette action véritablement spécifique et élective que Schrœder admet pour la caféine est encore discutée. Becher (2) estime que la diurèse est avant tout un phénomène sécrétoire relevant de l'action de la cellule rénale; le rôle de l'hydrémie est secondaire.

c) Une irritation de la cellule l'incitant à l'hyperfonctionnement.

Une irritation modérée stimule l'activité sécrétoire, tandis qu'une irritation plus intense amène des processus lésionnels.

La cantharide, les sels d'urane, les bichromates à faible dose déterminent une exagération de l'excrétion chlorurée; à dose plus forte celle-ci diminue.

Botazzi et Onorato, de Bonis (3) ont montré que si on pousse dans l'uretère de l'un des reins une solution de fluorure de sodium à 5 ou 10 p. 1.000, lorsque la solution injectée est la solution forte et est maintenue longtemps dans les espaces rénaux, le rein intoxiqué réagit par de l'oligurie : le rein intoxiqué sécrète 3 à 4 fois moins que l'autre; mais si l'imprégnation par le fluorure est légère, le rein intoxiqué donne une urine 5 à 6 fois plus abondante que celle du rein sain.

Sollmann (4) distingue l'action *irritante* sur les cellules de l'action *stimulante.*

Certaines substances agissent en déterminant un ratatinement des cellules rénales ce qui empêcherait théoriquement la résorption d'eau par les tubules; ce mode d'action est bien théorique.

Un des types de la diurèse provoquée par irritation de la cellule rénale est la *diurèse mercurielle.* Sous l'influence de l'injection de sels mercuriels on noterait une altération de la constante uréo-sécrétoire se manifestant déjà une heure après l'injection (L. Blum); cette altération de la constante per-

(1) Chez le chien, chez lequel la diurèse caféinique est peu marquée on ne retrouve que 8 p. 100 de caféine dans l'urine, chez le lapin qui réagit par une forte diurèse avec faibles doses, on trouve plus de 20 p. 100 dans l'urine.

(2) *Munch. med. Woch.*, avril 1924; *Zentralblatt f. inn. med.*, 945.

(3) *Arch. f. Physiol. d. Engelmann*, 1906.

(4) *A Manual of Pharmacology*, 2e édit., 1924.

siste de 3 à 5 jours. On voit se produire cependant une excrétion considérable de NaCl et une fonte des œdèmes. Si la diurèse se produit malgré cette altération de la constante c'est que « des variations du seuil peuvent contrebalancer aisément les effets d'une altération de la constante » (Ambard). C'est également l'opinion de L. Blum.

Cette action particulière du rein lésé vis-à-vis de la diurèse se ferait sentir dans la réponse du rein vis-à-vis des diurétiques. Ceux-ci sur un rein lésé *légèrement* auraient une action remarquablement intense. Lorsque les altérations sont plus accusées, les diurétiques seraient sans effet.

Cet état d'irritation légère rendrait le rein plus sensible à l'action de certains diurétiques; on comprend ainsi l'association *digitale-mercure*. Schlayer a étudié la réaction du rein lésé expérimentalement vis-à-vis des diurétiques, il oppose les poisons vasculaires (cantharide, arsenic) agissant sur le glomérule et les poisons tubulaires (mercure, urane, bichromate, aloïne); tandis que le rein lésé par les poisons tubulaires présente à son premier stade d'altération un état réactionnel très net vis-à-vis des diurétiques (caféine, diurétiques salins), le rein altéré par la cantharidine ne répondrait pas aux diurétiques: cette distinction ne paraît pas exacte; tous ces différents toxiques paraissent léser toutes les parties constituantes du rein. Theohari et Giurea ont trouvé avec la cantharide chez le chien la même première période d'excitation par les diurétiques.

d) Un autre mécanisme répondrait à une *action médicamenteuse sur la position des seuils;* certains médicaments (théobromine) détermineraient un abaissement des seuils ; mais il s'agit là d'une hypothèse qui n'a pu encore être vérifiée, car nous ignorons à peu près complètement ce que c'est que le seuil et quels sont les éléments qui peuvent agir sur lui. Le système nerveux pourrait intervenir sur l'excrétion des substances à seuil et seulement sur celles-ci, en modifiant la position des seuils (Ambard).

Doit-on décrire des diurétiques agissant exclusivement sur le facteur sanguin, sur le facteur circulatoire, sur le facteur rénal proprement dit ? Cette classification aurait le grand mérite d'être très simple et facilement compréhensible.

En l'état actuel de nos connaissances, elle semble difficilement acceptable.

A mesure que nous pénétrons mieux le mécanisme physiologique de la sécrétion urinaire, il apparaît que celui-ci est infiniment complexe.

L'hydrémie par exemple influence la dilatation vasculaire rénale et toute la circulation rénale (Lœwi); il est probable que certaines substances excitant la fonction sécrétoire agissent également sur la composition du liquide sanguin en modifiant ses propriétés physico-chimiques.

La pilocarpine, l'atropine ne semblent pas produire au niveau du rein des modifications analogues à celles qu'on retrouve pour les autres glandes de l'organisme. Thompson (1) (1894), Walti (2) ont signalé une augmenta-

(1) *Journal of Physiol.*, 1894.
(2) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1895.

tion de la diurèse avec la pilocarpine, mais Eichelberg note une action nulle ou à peine marquée, Lœwi (1) (1905), Cow (2) (1921) expliquent l'absence d'action de l'atropine par suite des effets de cette substance sur les autres sécrétions et sur les uretères, qui interviennent pour modifier la sécrétion de l'urine.

Lamy et Mayer (3) constatent qu'après l'injection d'atropine, le travail de sélection du rein continue à se faire. En faisant précéder l'injection intraveineuse massive du glucose d'une injection de pilocarpine on voit qu'à l'inverse du cas habituel la concentration de glucose dans l'urine atteint d'emblée des chiffres très élevés puis va en diminuant, cependant que la concentration des sels s'abaisse légèrement et reste très basse. Ils concluent avec Ascher et Michaud qu'on peut modifier spécifiquement le travail positif du rein et le faire porter sur un élément déterminé.

ÉTUDE DU MODE D'ACTION DE QUELQUES AGENTS MÉDICAMENTEUX DIURÉTIQUES

Nous n'étudierons ici surtout que les diurétiques dont nous n'avons pas eu déjà à parler et qui sont des substances qu'on ne retrouve pas normalement dans l'organisme.

Groupe des purines.

Caféine, théobromine et succédanés.

L'action diurétique du café, du thé, de la caféine est connue et employée depuis longtemps (Bouchardat, Koschlako).

Caractère de la diurése. — La diurèse, très légère chez le chien (Anten), nulle chez le chat, est plus nette mais inconstante chez le lapin et l'homme normal.

Il faudrait chez le chien utiliser de bien plus grosses doses de caféine que chez le lapin.

On ne la constate pas chez le lapin qui a reçu une nourriture sèche, elle est intense chez l'homme en état de rétention aqueuse (Schlayer) (anasarque); elle serait nulle en cas de néphrite « glomérulaire » et très nette en cas de néphrite tubulaire à moins d'altérations des vaisseaux rénaux.

Le sang est nettement concentré (Schröder (4), Lœwi, Fletcher et Henderson).

L'urine est de densité diminuée, son point de congélation s'abaisse (Widmer, Dreser 1904). Cependant l'excrétion global des substances solides de l'urine est augmentée. L'élimination de NaCl est accusée (Ascher et Mi-

(1) *Arch. f. exp. Path. u, Pharm.*, 1903.
(2) *Arch. f. exp. Path., u. Parm.*, 1912; *J. of Physiol.*, 1914.
(3) *Journ. Physiol. ef Path. gen.*, 1905.
(4) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1887-1888.

chaud (1) montrèrent les premiers que lorsqu'on injecte de la caféine à un animal, bien que la concentration de NaCl dans le sang reste constante, la concentration de l'urine en NaCl augmente. Spiro note cependant une diminution de la concentration sanguine en NaCl au moment de la polyurie (2). Le taux d'élimination varie suivant le mode d'excrétion antérieur; si le lapin a été mis à un régime déchloruré (maïs) et que son élimination chlorurée a cessé, la prise de théobromine fait réapparaître les chlorures dans l'urine (Grünwald) mais l'excrétion totale par minute est toujours plus basse que dans la diurèse de la caféine chez les animaux en état normal de nutrition (Widmer) (3). Si l'animal avait reçu au contraire un régime fortement chloruré, que son élimination de NaCl était intense, l'adjonction de théobromine amène une diminution du taux des chlorures pour cent.

D'une façon générale la *théobromine* augmente le pourcentage des chlorures et le chiffre global de leur élimination. C'est le type des diurétiques déchlorurants.

Chez les animaux dont une partie des chlorures du sang avait été remplacée par du bromure, l'excrétion du bromure par la caféine est analogue à celle du chlorure (Frey, 1910-1911) (4).

Le K suit le mode d'excrétion du sodium; son pourcentage est abaissé mais sa quantité globale est augmentée comme pour le Cl: le Na est éliminé en plus grande quantité que le K; le phosphate (Bock) suit la même courbe d'élimination que le Na et le Cl mais son élimination globale est moins marquée.

L'urée augmente en proportion absolue et diminue en pourcentage (Schrœder, Anten) (5). L'alcalinité des urines normal du lapin est diminuée par la caféine ; si les lapins étaient au jeûne et que l'urine était acide, sous l'influence de la caféine, la réaction tend à devenir légèrement alcaline. Si la glycosurie existait avant l'ingestion de caféine, le sucre augmente dans l'urine (Lœb) (6). Du reste les médications puriques provoquent souvent de la glycosurie chez le lapin (Jacob, 1855) (7) celle-ci relevant de l'hyperglycémie (Nishi (8) Stenstrom) (9). Chez les oiseaux l'excrétion de la caféine détermine une diurèse marquée, mais l'acide urique est peu modifié, le pourcentage tombe et la quantité absolue éliminée reste à peu près identique (Sharpe).

Katsuyama (10) a noté que les sels peuvent augmenter sans que la diurèse augmente; Meyer a noté le fait chez les diabétiques polyuriques.

(1) *Zeit. f. Biol.*, 198.

(2) Les auteurs ne sont pas absolument d'accord ; après la théocine, la théophylline et l'euphylline on noterait une concentration du sang en NaCl, un abaissement consécutif à l'élévation après l'euphylline, une action nulle après la diurétine (Veil, Spiro, Bauer).

(3) *Zeitsch. f. Biol.*, 1914.

(4) *Zeitsch. f, exp. Path. u. Ther.*, 1910-1911.

(5) *Arch. intern. de Pharmacodymie*, 1901.

(6) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1906.

(7) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1890.

(8) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1909.

(9) *Biochem. Zeitschrif*, 1913.

(10) *Zeitsch. f. Physiol. Chemie*, 1899-1901.

Lamy et Meyer (1) en faisant précéder l'injection intra-veineuse massive de glucose d'une injection de caféine, voient l'élimination du glucose, du NaCl, et de l'urée suivre d'abord sa marche habituelle mais la concentration des sels ne s'abaisse pas autant que de coutume, et elle se relève très vite. La concentration du glucose dans l'urine, après s'être élevée, baisse très rapidement.

Laufberger (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1923) insiste sur l'augmentation de la concentration sanguine en créatine, créatinine et en calcium.

Modes d'action. — Von Schröder (1882) admet que la caféine est le type des diurétiques par action spécifique des éléments sécréteurs du rein. Cette opinion a été fortement contestée. Lœwi note que la caféine n'influence en rien la glycosurie phlorizique alors qu'elle augmente le volume de l'urine; il en conclut que la caféine ne saurait agir comme un excitant spécifique du rein.

On peut admettre que la caféine intervient :

1° Sur le facteur circulatoire. — a) *Cœur.* — La caféine détermine une excitation du muscle cardiaque avec en général une légère élévation de la pression sanguine suivie d'une courte chute (Philippe et Bradford). Cette action n'entre que peu en jeu pour la production de la diurèse. Elle n'intervient que chez les sujets présentant des phénomènes d'asthémie cardiaque avec mauvaise irrigation du cœur par les coronaires.

b) *Vaso-moteur.* — Il existe une *vaso-dilatation* des vaisseaux rénaux; cette vaso-dilatation est parfois précédée d'une vaso-constriction (2) temporaire attribuée à la stimulation des centres vaso-constricteurs (Schröder) ; si on empêche par la prise de chloral cette vaso-constriction, la diurèse est plus précoce et plus marquée. Philippe et Bradford, dans des expériences avec l'oncomètre, ont noté les variations de volume du rein à ces deux phases. L'augmentation de volume du rein a été retrouvée par Starling, Meyer et Gottlieb, Lœwi, Fletcher et Henderson; ces derniers auteurs en entourant le rein de plâtre constatent une coloration artérielle du sang de la veine rénale; ils concluent à une dilatation vasculaire ; ce fait, peu compréhensible, n'a pas été retrouvé par Magnus (1907). Ces modifications oncométriques n'ont pas en réalité, comme nous l'avons vu, de valeur indiscutable pour apprécier l'état de la circulation rénale.

Asher et Michaud trouvèrent que la diurèse par la théophylline cessait si on retirait une certaine quantité de sang artériel, mais la quantité retirée était beaucoup trop forte pour qu'on puisse donner à cette expérience une valeur quelconque.

Richards et Plant (3) notèrent qu'au cours de la perfusion du rein maintenu vivant, la caféine peut déterminer la diurèse sans qu'on puisse noter

(1) *J Phys. et Path. gen.*, 1905.

(2) Non admise par Sollmann, la vaso-constriction signalée par Schröder tenait à l'injection de morphine précédant celle de caféine.

(3) *Journ. of Pharmacology*, 1915.

aucun changement dans le flot sanguin à travers le rein. Ces expériences contredisent celles de Munk (1887).

La théobromine (Gayet) (1) et l'allylthéobromine sont des vaso-dilatateurs puissants. Pour la dernière de ces substances, le fait est contesté.

La section des nerfs rénaux augmenterait l'action diurétique de la caféine pour Schröder; en réalité cette section n'intervient pas sur l'action de la caféine qui paraît indépendante du système nerveux; le rein énervé ou transplanté réagit à la caféine.

Il en serait de même pour la théobromine.

Cette action circulatoire semble donc être insuffisante pour expliquer la diurèse caféinique.

2° Facteur rénal. — Cette action spécifique de la caféine sur le rein est encore très discutée :

a) La consommation d'O est augmentée pour Barcroft et Straub. Mais dans leurs expériences la diurèse est à peine marquée ; on ne peut donc tirer de ces faits aucune déduction nette.

b) L'action élective sur les tubules s'appuie sur les expériences suivantes :

1° Cullis, en perfusant le *rein de grenouille,* note que la perfusion par l'artère rénale ne donne rien, que seule la perfusion par la veine porte détermine la diurèse; il en conclut que la caféine agit sur les tubules rénaux et non sur le glomérule : les stimulant à petites doses, les paralysant à fortes doses. Rowntree et Geraghty ont obtenu les mêmes résultats que Cullis et Barcroft, ils notent une augmentation de consommation d'O dans les seules perfusions par la veine porte rénale;

2° Étudiant la coloration vitale des cellules tubulaires. Sobieransky (1895) observe que pendant la diurèse caféinique, l'épithélium des tubules est moins teinté par l'indigotate que celui des animaux normaux non traités; il en conclut que la caféine paralyse la réabsorption par les cellules tubulaires.

Ces expériences perdent de leur valeur du fait que la même absence de coloration vitale a été notée chez le chien; or, celui-ci ne présente pas de diurèse caféinique.

Filhene et Biberfeld trouvèrent que *in vitro* la cellule rénale absorbait moins d'eau quand on ajoutait de la caféine, mais Sollmann a montré que la différence était minime.

En général les cellules des tubes contournés se gonfleraient en solution caféinique (William, 1907).

3° En recherchant les modifications histologiques des cellules des tubes contournés sous l'influence de la diurèse caféinique, Hjelt note une modification dans l'arrangement des granules; Sabrazès et Radenac (3) notent les modifications de structure des tubules après usage d'allylthéobromine. Des

(1) *Th. Lyon*, 1903.
(2) *Th. Richard Saint-Yves*, 1920.
(3) *Thèse Paris*, 1922.

doses fortes lèsent l'épithélium tubulaire et le glomérule (théophylline : Pouchet et Chevalier, 1903).

4° Artoffani estime que la caféine augmente la synthèse de l'acide hippurique;

5° En utilisant la perfusion, Carnot, Rathery et Gérard notent pour l'allylthéobromine une action *rénale directe* et une *action nerveuse*.

6° La théobromine abaisserait le seuil du chlore, et cet abaissement subsisterait même après section des nerfs du rein (polychlorurie avec augmentation de la concentration dans l'urine).

La caféine et ses dérivés agiraient donc sur le rein pour provoquer la diurèse, d'après les différents auteurs, suivant deux mécanismes :

a) Action tubulaire. — Certains auteurs avec Schrœder admettent une stimulation élective de la cellule tubulaire.

D'autres estiment que la caféine agit en diminuant la réabsorption au niveau des tubules (Sobieranski et Modrakowski) : on s'explique mal alors que les phosphates et l'urée qui ne sont pas normalement réabsorbés au niveau des tubules, suivant la théorie physico-chimique de Cushny, soient augmentés en quantité durant la diurèse caféinique.

D'autres enfin avec Mason (1918) croient que la théophylline abaisse le seuil des chlorures dans les néphrites aiguës humaines et provoquent une chute marquée des chlorures du sang.

Sollmann, Hoffmann, Haskins considèrent que la théophylline n'agit pas sur le mécanisme de rétention des chlorures chez l'homme.

Henrijean (1) estime qu'il ne s'agit pas d'action diurétique active sur la sécrétion rénale. La théocine et les « diurétiques vrais » agissent en modifiant les propriétés de la membrane par laquelle passent les urines à moins que ce ne soit une modification de la paroi des capillaires mêmes.

Verne pense que la caféine agit indirectement sur la diurèse en modifiant la circulation et la pression sanguine; les modifications de structure de l'épithélium seraient dues à un brusque afflux d'eau.

b) Action élective sur le glomérule. — La caféine agirait en augmentant, non pas tant le calibre des capillaires (Lœwi) qu'en exagérant la perméabilité capsulaire (Cushny).

La caféine serait avant tout un diurétique à action glomérulaire (Sollmann).

Hellin et Spiro, en 1897 (2), notent que la caféine est inefficace dans les néphrites glomérulaires et totales, mais parfaitement active dans les néphrites tubulaires pures. Schlayer et Hedinger, en 1907, Pearce, Hill et Eisenberg, en 1910 confirment ces faits.

Élimination. — La caféine est immédiatement et complètement absorbée, une petite partie seule est éliminée telle quelle par les urines pendant 2 à 3 jours (Salent et Rieger); on retrouve une quantité plus importante à l'état

(1) *Congr. franç. méd. Lyon*, 1911.
(2) *Arch. f. experim. Path. u. Pharm.*, 1897.

de di et monométhylxanthine (Albanase, Bondzynski et Gottlieb, Krieger et Schmidt, Bloch).

La théobromine subit les mêmes transformations mais une plus grande partie (32 p. 100) échappe à la destruction; la plus grande quantité est éliminée à l'état d'hétéroxanthine.

Les divers facteurs influant sur la diurèse caféinique. — *a)* La quantité d'eau existant dans les tissus influe d'une façon manifeste sur l'action de la caféine au point de vue de la diurèse.

Le régime sec, les grandes hémorragies, les grosses diurèses aqueuses antérieures (Sollmann et Hoffmann), les polyuries diabétiques (en ce qui concerne le volume urinaire) empêchent la diurèse caféinique. Dans l'étude expérimentale chez les animaux, on injecte souvent en même temps que le diurétique de la solution physiologique pour rendre effective l'action diurétique;

b) L'effet de la caféine chez l'homme normal est peu intense, et beaucoup moins marqué que celui résultant de l'ingestion d'un litre d'eau;

c) La diurèse caféinique est favorisée par l'emploi des narcotiques, du curare (Cervello et di Monaco);

d) L'excitation du vague a une influence inhibitrice (Corin) qu'Anten a attribuée à une influence directe sur les cellules sécrétantes; dans ce cas l'atropine devrait augmenter la diurèse caféinique; le fait reste à vérifier;

e) Les injections répétées de caféine ne produisent plus d'effet diurétique (Philippe et Bradford (1887) (1), Le Noir et Camus (1903), Lœvi, Myers). Il peut s'agir soit de faits d'accoutumance, soit d'effets dépressifs, soit d'action sur la membrane glomérulaire (Cushny).

Action comparée des divers dérivés xanthiques. — La caféine est la moins active, cependant le fait n'est pas constant (Christian, 1915).

La théobromine est plus active que la caféine, mais les doses habituelles sont 4 fois plus fortes et elles sont mieux supportées. Cependant elle a une action plus énergique sur le muscle (Pouchet) que la caféine.

La théobromine jouirait d'une action remarquable sur l'élimination des chlorures.

La théophylline à dose égale est de beaucoup la plus diurétique. Elle est particulièrement active en association avec la digitale.

L'allylthéobromine (Heymans, Ritz, Radenac) déterminerait à dose moindre une diurèse égale à celle provoquée par la théobromine. Elle agirait dans des cas où la théobromine est moins active.

Les oxypurines (hypoxanthine, xanthine, acide urique) n'ont pas de pouvoir diurétique; il en est de même des aminopurines (Charles Kayser et E. Le Breton) (2) contrairement à ce que pensent Camus et Gournay.

Les diurétiques sont à éviter en cas de lésions rénales accusées (Soll-

(1) *J. of Physiol.*, 1887.
(2) *Annales de Physiologie et de Physico-chimie biologique*, 1926, 2 avril.

mann). Meyer et Gottileb au contraire estiment qu'ils sont sans danger dans ce cas et ne déterminent jamais d'altérations rénales.

La théobromine pour Chabanier pourrait déterminer « des néphrites fonctionnelles avec élévation de la constante et abaissement de la concentration maxima ». Il ajoute que l'atteinte rénale est peu fréquente, légère, et disparaît rapidement dès qu'on cesse d'administrer la théobromine.

Digitale et succédanés.

On admet en général que la digitale et la scille agissent pour provoquer la diurèse par l'intermédiaire du système circulatoire. On s'appuie sur les phénomènes suivants :

Mécanisme. — 1° Chez l'homme bien portant la digitale augmente à peine le volume de l'urine alors qu'elle cause une diurèse maxima dans l'hydropisie d'origine cardiaque, en cas de fibrillation auriculaire notamment. Cependant Lauder Brunton et Power ont montré que même chez le sujet normal avec fonctionnement cardiaque normal, la digitale pouvait avoir une action diurétique. On discute pour savoir si les hydropisies relevant d'une autre cause qu'un fonctionnement cardiaque insuffisant sont sensibles à l'action de la digitale;

2° Le rein est *augmenté de volume* sous l'influence de la digitale (oncomètre). Il y aurait dilatation des vaisseaux rénaux (Lœwi et Jonescu) par suite de l'emploi de faibles doses, de digitale; la diurèse se produirait alors. Par contre, si on utilise de trop fortes doses, le volume du rein et des urines chez le lapin diminue, alors que la pression sanguine augmente (Brunton et Power, Marshall). Philippe et Bradford ont, par contre, chez le chien noté, à la suite de l'emploi de grosses doses de digitale, une diminution de volume du rein et une augmentation de la diurèse.

Les différences des résultats s'expliqueraient peut-être par l'état antérieur des animaux en expérience ; on sait que les lapins ne réagissent aux diurétiques que s'ils ont été mis à une nourriture humide ;

3° L'augmentation d'apport de sang au rein pourrait être de cause indirecte; la digitale déterminant une vaso-constriction des artères de l'intestin, détourne le courant sanguin vers le rein (Meyer et Gottlieb).

Ce mode d'action exclusivement cardio-vasculaire de la digitale n'est pas admis par tous les auteurs.

On a mis en avant un mécanisme rénal :

α) La digitale agirait directement sur l'épithélium rénal;

β) La digitale peut augmenter la résorption des liquides de l'organisme, modifier l'état du plasma sanguin et le rendre plus aisément filtrable en modifiant l'état de sa tension osmotique.

Caractères de la diurèse digitalique. — Steyrer (1) note une augmentation

(1) *Hofmeister's Beiträge zur Chem. Phys.*, 1902.

(en pourcentage et en totalité du chlore total et une augmentation moins marquée de l'Az total.

Sucre, glucose, lactose, saccharose.

Fleig étudie l'actiondes solutions sucrées isotoniques et paraisotoniques (1). Il note que le lactose détermine une excrétion immédiate plus élevée d'eau que le glucose, mais si on étudie la période de 12 heures qui suit l'injection, l'élimination aqueuse est identique. Le lactose détermine une sécrétion beaucoup plus rapide et abondante de lactose que le glucose pour le glucose (15 fois plus) ; l'élimination de matériaux solides autres que le sucre est à peu près la même pour les deux sucres, bien que l'élimination des matériaux d'élaboration vraie (diurèse achlorée non sucrée) est un peu plus importante pour le glucose. Fleig conclut qu'il y a intérêt à se servir comme diurétique de glucose plutôt que de lactose, surtout dans les cas pathologiques où il y a lieu d'éviter le plus possible une surcharge de travail au rein malade ; pour une même élimination de produits de déchet, il passera ainsi par le rein une quantité de sucre beaucoup moins élevée.

Comparant l'action des sérums sucrés avec celle du sérum chloruré (sérum artificiel), il conclut que la diurèse « molécules utiles » par rapport aux diurèses « molécules totales » (travail rénal d'élimination molécules utiles par rapport au travail rénal d'élimination globale, est de 1/3 pour le sérum chloruré et lactosé et de 3/5 pour le sérum glucosé qui serait ainsi le meilleur diurétique.

Richet et Moutard-Martin, Arrou et Jeanbrau, Fleig, Enriquez, Guttmann Ambard, ont proposé d'utiliser le sérum glucosé hypertonique qui provoque une diurèse intense. Rathery et Boucheron ont montré que chez les azotémiques, l'action diurétique est nulle ; on constate même une diminution des excrétions azotées de l'urine, avec augmentation de l'urée sanguine. On ne devra donc utiliser ces solutions hypertoniques (30 p. 100) que lorsque le rein ne présentera pas de fortes altérations (2).

Brisker (3) admet que les injections hypertoniques de glucose produisent une excitation fonctionnelle du foie, d'où augmentation de l'excrétion de l'urée urinaire et de l'Az total. Chez les azotémiques dont le rein est fortement touché, l'urée ainsi formée ne pourrait pas s'éliminer.

Lamy, Mayer et Rathery (4) ont montré le rôle actif de l'épithélium des tubes contournés dans les processus sécrétoires secondaires à l'injection intra-veineuse de solutions sucrées. La diurèse chez le chien est immédiate et se produit dès le début de l'injection.

Le lactose et le saccharose paraissent plus diurétiques que le glucose dont une partie est utilisée par l'organisme.

(1) *Soc. biol.*, 1907, 20 juillet, 27 juillet, 19 octobre.
(2) *Thèse Beirn*, Paris, 1920.
(3) *Th. Paris*, 1921.
(4) *J. Phys. et Path. génér.*, 1906 ; *Soc. biol.*, 31 mars 1906, avril 1907, juillet 1907.

EXTRAITS GLANDULAIRES

Extrait pituitaire. — Cet extrait (Schäfer) augmente la sécrétion rénale à la suite de son injection intra-veineuse.

Cette diurèse s'accompagne d'une augmentation considérable de volume du rein (vaso-dilatation) et d'une élévation de la pression artérielle.

Mais ces phénomènes cardio-vasculaires ne sont pas indispensables et Schäfer admet que l'extrait pituitaire pourrait agir par action directe sur les cellules du rein. Schäfer note à la suite d'une 2e injection une diurèse nette sans modification de la pression vasculaire ni de volume du rein. Fromherz admet l'action diurétique par action directe sur l'épithélium rénal.

Hallion, Hougton et Merrill, Kinz et Stoland, Pal et Cow, Mac Cord, Falta et Schwarz, Bield retrouvent cette polyurie.

Gabriels utilisant les extraits frais postérieurs hypophysaires, obtient par ses méthodes de perfusion une diurèse considérable sans action sur la pression artérielle ; cette action est du reste inconstante. L'auteur constatant que l'extrait sec ne donne pas cette action diurétique, admet que cette dernière résulte d'une action vaso-constrictive générale et d'une action excitante directe sur les cellules rénales ; cette dernière action s'altérerait très facilement dans l'extrait.

Cette action diurétique est à opposer à l'action oligurique déterminée au cours de certains diabètes insipides par l'extrait hypophysaire en injection (Farini, Van den Velden, Römer, Lereboullet et Faure-Beaulieu, etc.). Pentinelli et Quercia, Franck, Römer notent expérimentalement de l'oligurie par injection d'extrait du lobe postérieur. Garnier et Schulmann (1), chez le lapin normal, obtiennent à la suite de l'emploi de l'extrait hypophysaire de l'oligurie avec albuminurie (hypophyse de bœuf).

Ambard considère l'action de l'extrait hypophysaire dans le diabète insipide comme résultant d'un shock.

Il ne semble pas que l'opinion d'Ambard soit exacte, l'extrait hypophysaire paraît bien jouir de propriétés très spéciales sur les sécrétions urinaires, en cas de diabète insipide; l'extrait hypophysaire postérieur seul est actif et cette activité peut être mise en évidence par la simple inhalation de l'extrait par le nez (Choay, Rathery, Julien Marie et Maximin).

En utilisant la perfusion, Starling et ses collaborateurs distinguent dans l'action de l'extrait hypophysaire, une action diurétique indirecte (par action sur la pression artérielle) et une action directe diminuant le débit aqueux. L'extrait hypophysaire rendrait le rein insensible à un excès d'eau dans le plasma (Adolph et Trieson).

L'accord est donc loin d'être fait sur le rôle de l'hypophyse sur la diurèse.

La polyurie hypophysaire résulte-t-elle d'un hyperfonctionnement glandulaire (Falta (ou d'un hypo on dysfonctionnement? L'extrait pituitaire (pars intermedia [Herring-Cushny] lobe postérieur) réglerait la régulation de

(1) *Soc. Biol.*, 11 juillet 1914.

l'eau. Dans le diabète insipide, l'extrait hypophysaire rétablirait l'équilibre sécrétoire (1). Certains auteurs : Cran, Roussy, Camus, Gournay de Grand, etc., dénient à l'hypophyse toute action sur la diurèse et font intervenir les centres tubériens. (Voir p. 242).

Extrait thyroïdien. — Heinsheimer en 1895, Diebella et Illys, Percy, Campanacci, Tilgren, Thévenot, Ebstein, utilisent l'extrait thyroïdien dans le traitement des œdèmes. Pour Schiff et Peiper, il agirait directement sur le rein en abaissant le seuil de NaCl, et il modifierait l'imbibition des tissus. Nous signalerons l'effet diurétique du sérum de la veine rénale; l'extrait hépatique diminuerait le volume de l'urine (H. Roger) tout en augmentant la quantité de l'urée excrétée.

Adrénaline. – Elle imbibe la diurèse par un mécanisme complexe : vaso-constriction rénale, rôle d'arrêt sur l'excrétion de NaCl (Ascher), etc.

Mercure.

Le mercure, et plus particulièrement le calomel et les sels mercuriels solubles ont été considérés comme les types des diurétiques irritant le rein à petites doses et l'excitant à fonctionner, le lésant à plus fortes doses (Bouchardat, Jendrassik, Huchard et G. Sée). Cette diurèse a été étudiée récemment par L. Blum, Ambard, Tiffeneau et Boyer (2). On prescrit le calomel à la dose de 0 gr. 2 trois fois par jour pendant 3 jours.

Le cyanure de Hg se donne à la dose d'un centigramme par voie intraveineuse (4 à 5 cgr. pour L. Blum).

Le novasurol (combinaison d'oxymercurochlorophénoxylacétate de sodium et de diethylmalonylurée [Saxl et Heilig]) est injecté par voie intramusculaire à la dose de 1 à 2 cmc., d'une solution à 10 p. 100 pendant 3 jours ou tous les 2 jours, 3 fois par semaine. On commence toujours par de petites doses quand on veut utiliser le mercure afin de tâter la susceptibilité individuelle (3).

Modes d'action. — Le calomel agit surtout lorsqu'il existe des œdèmes (hydropisie d'origine cardiaque), mais la diurèse mercurielle se produit, même chez le sujet sain (Biegansky, Silva, Stintzing, Nonnenbruck, Ambard); si elle a passé inaperçue, c'est qu'elle est assez fugace (10 à 12 heures) et s'accompagne souvent de rétention de sel et d'eau avec diminution de l'urine.

Le mécanisme d'action paraît complexe :

1° Il y aurait *hydrémie sanguine* par réabsorption des liquides d'œdème (Jendrassik). Fleckseder fait intervenir dans le mécanisme de cette hydrémie

(1) *Paris Médical*, 6 décembre 1924.

(2) *Soc. Biol.*, 3 fév. 1922; *Soc. méd. hôp.*, 24 juin 1921, 18 nov. 1921, 25 nov. 1921, 29 juillet 1921; *Soc. Biol.*, 10 juin 1921; *Presse médicale*, 29 sept. 1920, 15 mars 1922

(3) On doit rapprocher eu novasurol le salyrgan et le 440B de Fourneau et Girard.

la réabsorption du liquide intestinal; cette résorption serait au maximum lorsqu'on donne concurremment de l'opium qui empêche l'évacuation anale ;

2° Le calomel agirait électivement soit sur le *glomérule* en augmentant sa perméabilité, soit sur les *tubes contournés* en les excitant par irritation.

L. Blum, Ambard montrent que si la constante uréo-sécrétoire est altérée, la diurèse se produit cependant grâce à un abaissement du seuil de NaCl.

Caractères de la diurèse. — La diurèse survient 6 à 12 heures après l'injection de calomel ; après les injections de sel soluble (novasurol, cyanure) l'effet est très rapide ; il débute moins d'une heure après l'injection et se termine assez rapidement. Il y aurait même une augmentation de la concentration urinaire en NaCl.

On constate une élimination considérable de NaCl (Muhling, Kulcke, L. Blum, Ellinger, Brunn, Nonnenbruck, Bohn) ; par contre, on noterait une diminution de la concentration urinaire en urée, le mercure ayant pour effet d'élever le seuil de l'urée, l'acide urique serait éliminé en plus grande quantité pour Igar-Pavie ; Haig est d'avis opposé; les sulfates seraient diminués (Hay et Silver). Rathery et Maximin, avec le novasurol et le 440 B, ont observé une angmentation considérable de l'excrétion du chlorure de sodium sans exagération constante de *l'élimination aqueuse* ; il y aurait alors une véritable dissociation entre l'effet sur le NaCl et sur l'eau.

En utilisant la perfusion rénale, Cohnstein constate chez le lapin une augmentation de la diurèse. Celle-ci serait inhibée par le chloral et par la réaction des nerfs du rein.

Urée. — L'urée à dose élevée provoquerait la diurèse chez les sujets en état de rétention aqueuse. On a dit qu'elle agissait directement sur l'épithélium rénal, il est possible qu'intervienne aussi le mécanisme invoqué par Cushny sur la diurèse dite tubulaire. A dose très élevée, l'urée serait toxique.

Calcium et diurétiques interstitiels. — Mc Callum (1904) arrête la diurèse saline au moyen du chlorure de calcium; Lamy et Mayer montrent que cette action résulte d'un effet du Ca sur la circulation aux doses employées ; à petites doses le chlorure de calcium augmente la diurèse; Porges et Pibram, Bonnamour et Imbert sont arrivés au même résultat.

L. Blum a préconisé le chlorure de calcium comme diurétique, il le donne à la dose de 10 à 20 grammes, mais son administration prolongée surtout chez les cardiaques à ces fortes quantités n'est pas sans danger (L. Blum, Hausknecht, Olaf Bang).

Le chlorure de potassium (1) aurait les mêmes propriétés que le chlorure de calcium, mais il faut l'administrer à dose faible, car il est assez mal supporté,

(1) *Soc. Biol.*, 10 juin 1921.

Ca et K agiraient en déplaçant l'ion *sodium;* ce seraient des types de diurétiques interstitiels (1). Le strontium exercerait une action antagoniste tantôt sur le K, tantôt sur le Na. Il faudrait dans ces actions antagonistes distinguer les actions de groupe et les actions individuelles ; le Sr agirait surtout par sa valence exerçant une action non spécifique sur les ions monovalents, le Ca agirait avant tout d'une façon spécifique (L. Blum, Vaucher, et Aubel) (2).

Garofeano et Mlle B. Labin étudiant le mode d'action comme diurétique du lactate de calcium concluent que le lactate n'agit pas seulement en déplaçant l'ion Na, mais en influençant directement le rein.

Achard, à la suite d'expériences faites avec Ribot et Leblanc, estime que les effets hydragogues des sels de K et de Ca par déplacement de l'ion Na, semblent fort contestables.

Atophan. — L'acide carbonique phényl-quinolique (atophan) C^{16}, H^{11} NO^2 provoque une élimination surabondante d'urates. Folin et Lyman estiment que ce corps modifie la perméabilité du rein d'une façon élective, vis-à-vis des urates. S'agit-il d'un défaut de réabsorption par les tubes, ou d'un acte réellement sécrétoire de la cellule? En tout cas on peut dire que le seuil de l'acide urique s'abaisse (Cushny) et cet abaissement est électif, car l'élimination des autres constituants de l'urine reste inchangée.

Chabanier, Lebert et Lobo Onell admettent l'existence fréquente de lésions rénales par l'atophan avec forte azotémie, cédant lentement après suppression de l'atophan.

(1) *C. R. Acad. Sciences*, 24 oct. 1921.
(2) *Soc. Biol. Strasbourg*, 10 fév. 1922.

LA GLYCOSURIE PHLORIZIQUE

ET LES

GLYCOSURIES SANS HYPERGLYCÉMIE

On a décrit toute une série de glycosuries sans hyperglycémie. Chez le lapin, Bock et Hoffmann la notent après l'injection intra-veineuse de grandes quantités de solutions salines; certains auteurs admettent que chez le lapin toute diurèse abondante s'accompagne de glycosurie, mais l'état du sang dans ces cas a été insuffisamment étudié.

Le nitrate et l'acétate de sodium (Klüz) en injection intra-veineuse chez le lapin produisent le même effet ; cette glycosurie serait arrêtée par l'injection de sels de chaux (action vaso-constrictive de Ca).

Même effet pour Hg, chrome, uranium, et moins fréquemment pour la cantharidine; on décrit dans ces cas parfois de l'hyperglycémie, mais celle-ci est très inconstante (Pollack, Frank, Konschegg); la glycosurie est toujours faible, 0,5 à 1 p. 100 (Richter); elle est plus fréquente en cas d'empoisonnement léger (Richter).

On a beaucoup discuté le mécanisme de ces glycosuries ; les uns admettent que la diurèse empêche la réabsorption du sucre qui doit se faire normalement par les tubes, les autres que les substances précédentes agissent sur la perméabilité glomérulaire d'une façon élective, les autres enfin que les cellules tubulaires voient leur seuil d'activité s'abaisser en ce qui concerne le glucose, en sorte que les substances précédentes permettent aux cellules rénales d'extraire le sucre du sang, alors qu'il est à un taux normal.

En d'autres termes, on admet que le seuil du glucose s'abaisse, mais la raison d'être de cet abaissement reste très discutée du fait qu'on ignore en réalité ce que c'est que le seuil et quels sont les facteurs qui agissent sur sa réglementation.

La glycosurie phlorizique a été de beaucoup la plus étudiée de ces glycosuries sans hyperglycémie.

Glycosurie phlorizique. — Von Mering découvrit que l'ingestion ou l'injection sous-cutanée de phlorizine déterminait chez les animaux une glycosurie marquée, sans qu'il existât une augmentation du sucre sanguin. Cette absence d'hyperglycémie a été contestée par quelques-uns, on doit admettre que l'augmentation du sucre sanguin, si elle se produit, est insignifiante (Coolen, Pavy, Lépine et Boulud), parfois même le taux du sucre sanguin est abaissé (Lépine, Achard et Delamare); chez le chien l'hypoglycémie est fréquente. Fischler a insisté sur cette hypoglycémie phlorizique, déjà signalée en 1892 par Minkowski.

Les différentes espèces animales ne sont pas également sensibles à la phlorizine : le chien est plus sensible que le lapin et l'homme plus que le chien. Il faut 1 cgr. de phlorizine par kilogramme d'animal pour déterminer de la glycosurie chez le chien ; chez l'homme une dose d'un demi-centigramme est suffisante.

Le taux de la glycosurie n'est pas exactement proportionnel à la quantité injectée, les auteurs ne sont pas ici d'accord, il semble qu'à partir d'une certaine dose, on n'obtient pas d'augmentation de la glycosurie ; Chabanier et Sa avec Ambard disent que dans ces cas la phlorizine a annihilé le seuil du glucose. Quand on répète les injections à quelques jours d'intervalle, la glycosurie de cette seconde injection serait plus forte (Coolen).

De plus, les doses employées jouent un rôle au point de vue des autres phénomènes constatés, par exemple l'élimination de l'acide phosphorique, très accrue avec de fortes doses, est diminuée avec de petites (Lépine et Maltet).

La *voie d'introduction* de la phlorizine a une grosse importance.

L'ingestion donne des résultats inconstants, il faut utiliser de fortes doses, car dans l'intestin la phlorizine se dédouble et la phlorétine ainsi formée est moins active. L'*injection sous-cutanée* donne de bien meilleurs résultats.

La durée d'action de la phlorizine serait de 7 heures pour le lapin (Lusk), de 7 heures pour le chien, lorsque la phlorizine est dissoute dans les alcalis; quand on la suspend dans l'huile (Cullen) l'effet pourrait se prolonger pendant 7 jours.

Lusk, pour obtenir chez l'animal une glycosurie constante et un effet constant, injecte 3 fois par jour la phlorizine dissoute dans une solution carbonatée : la dose serait de 1 gr. chez le lapin et le chat, de 2 gr. chez le chien de taille moyenne.

Taux du glucose et composition des urines. — Le taux du sucre excrété suit une courbe parabolique ; le maximum de la polyurie est atteint plus rapidement que celui de la teneur de l'urine en sucre.

Le sucre urinaire varie de 3 à 10 ou 15 p. 100 pour Cushny. Ces fortes glycosuries ont été rarement signalées; la concentration urinaire peut s'élever à 100 fois celle du plasma sanguin.

Le volume des urines est augmenté, mais la diurèse est légère.

La quantité totale des chlorures éliminés reste d'une façon générale

inchangée, le pourcentage s'abaisse (Lœwi). Ruschaupt, Cushny, chez le lapin, notent une légère augmentation de la quantité totale et du pourcentage des chlorures; et Lépine Maltet ont fait la même constatation chez le chien; Biberfeld observe au contraire une diminution de la quantité totale des chlorures.

L'urée, l'azote total, les phosphates ne sont pas modifiés (Lépine constate cependant une élévation du taux de l'urée), mais si on prolonge les injections, les troubles du métabolisme général résultant de l'excrétion de sucre, déterminent une augmentation de l'excrétion azotée et les modifications urinaires qu'on retrouve dans le jeûne hydrocarboné (Cushny).

Lépine, Bendix, Astolfoni constatent dans ces cas une augmentation considérable de l'excrétion azotée, de l'acide phosphorique, une diminution de l'acide oxalique. Le taux de la substance injectée joue ici probablement un rôle.

Krause et Cramer, Cathcart et Taylor, Wolf, Benedict et Osterberg signalent une abondante excrétion de créatine.

Chabanier et Moreno (1) ne notent pas de modification de la sécrétion uréique (constante); le seuil des chlorures ne s'abaisserait pas.

On peut donc admettre que d'une façon générale la phlorizine ne détermine comme modification urinaire que la seule glycosurie avec une augmentation légère de la diurèse.

Effets de la diurèse sur la glycosurie. — On a cherché à étudier les effets de la diurèse provoquée sur la glycosurie.

1° On provoque la diurèse, chez un sujet présentant de la glycosurie phlorizique.

Weber estime que le sucre total excrété est augmenté.

Knopf et Lœwi, Neubauer n'admettent aucune modification, bien que de leurs expériences on puisse conclure à une très légère augmentation du sucre.

Ces augmentations relèveraient très probablement pour Cushny de modifications de la glycémie, mais le fait n'a été ni confirmé, ni infirmé.

2° On injecte de la phlorizine à un sujet en état de polyurie expérimentale.

Spiro et Vogt utilisent comme diurétique les injections intra-veineuses de glucose; la phlorizine provoque une élévation de la concentration du sucre urinaire, les urines diminuent de quantité. Ils constatent la même réduction du volume urinaire lorsque la polyurie a été provoquée par des injections de chlorure de sodium. Ces mêmes auteurs prétendent que si on utilise le sucre de canne, l'injection de phlorizine augmente l'excrétion du sucre de canne et on ne constaterait pas de glucose dans l'urine. Le fait paraît tellement anormal qu'il mériterait confirmation.

Substances empêchantes et favorisantes. — Frouin, Castriota admettent que le bleu de méthylène empêche la glycosurie. Achard, Delamare, Rathery n'ont pas constaté cet effet.

(1) *Soc. Biol.*, 5 avril 1913.

Ferranini estime que l'atropine gêne la glycosurie phlorizique. Baer et Blum font la même constatation avec l'acide glutamique chez le chien et Wilenko et Castriota chez le lapin.

Rathery fait remarquer que l'acide glutamique détermine de l'albuminurie avec oligurie et parfois même de l'anurie, en sorte que la lésion rénale peut expliquer l'absence de glycosurie phlorizique.

Les extraits thyroïdien, parathyroïdien, hépatique, salivaire, nerveux, entraveraient la glycosurie phlorizique, l'adrénaline paraît sans influence.

Le jeûne (Minkowski) n'empêche pas la glycosurie phlorizique, la réserve de glycogène paraît donc indépendante de la glycosurie phlorizique ; l'ingestion d'amylacés n'augmenterait pas la glycosurie.

La glycosurie augmente avec l'ingestion d'acides aminés et d'asparagine.

L'ablation du pancréas n'empêche pas la production de glycosurie phlorizique (Hedon). Lépine note une exagération de la glycosurie, parfois une diminution de l'hyperglycosurie.

Hellin et Spiro, Schlayer ont montré que dans la néphrite cantharidienne expérimentale, la phlorizine ne produisait plus de glycosurie.

Recherches expérimentales concernant le mécanisme de la glycosurie phlorizique. — La glycosurie phlorizique est un acte *rénal*. Le fait est admis par tous aujourd'hui.

Zuntz a fait à ce sujet une expérience très démonstrative : il place une canule dans chaque uretère d'un chien, puis il injecte de la phlorizine dans l'artère rénale d'un côté. Le sucre apparaît dans l'urine au bout de quelques minutes de ce côté seulement, ce n'est que plus tard que l'autre rein sécrète du sucre. Cette expérience a été confirmée par Lépine, Pavy, Brodie, Siau. Zuntz constate que pendant la glycosurie, le sang de la veine rénale est plus riche en sucre que le sang artériel. Levene, Biedl et Kolisch font la même observation ; Lépine, 3 heures après l'injection de phlorizine note une augmentation de sucre dans les veines rénales par rapport au sang artériel et par rapport au sang des veines sus-hépatiques. Les chiffres de Lépine n'entraînent pas la conviction, car les différences constatées sont vraiment bien faibles. Nash trouve au contraire que le sang de la veine rénale est moins riche en sucre que le sang de l'artère. De Bœr et Verney, utilisant la perfusion « cœur-poumons », constatent que le sucre sécrété par le rein est proportionnel à la perte de sucre dans le sang perfusé.

Biedl et Kolisch ont noté que le sang des veines sus-hépatiques était plus riche en sucre que normalement.

Nous avons vu que l'hyperglycémie était absente ou à peine marquée.

De nombreuses recherches ont été effectuées pour donner une explication du phénomène et localiser le siège de la sécrétion du sucre.

1° *On a tout d'abord étudié le travail du rein en bloc.*

Lépine et Maltet ne notent aucune augmentation de l'élimination du trisulfonate de rosaniline.

Barcroft et Brodie signalent une augmentation dans la consommation d'oxygène.

2° On a *recherché les modifications histologiques au niveau du rein.*

Chez des chiens traités pendant quelques jours par de la phloritzine, Trambusti et Nesti, Kossa, Seelig trouvent une nécrose des tubes contournés, Policard et Garnier (1) notent à la suite d'injections de fortes doses de phlorizine au rat (1/2 cmc. solution saturée dans l'eau distillée) de la dégénérescence vitreuse des seuls tubes contournés par îlots circonscrits sans lésion glomérulaire. Coolen ne constate aucune albuminurie, Kossa chez les lapins décrit une altération des cellules tubulaires et de l'albuminurie.

Lazarus injecte pendant 3 mois à des cobayes de la phlorizine et pendant 8 mois leur fait ingérer 1 gr. de cette substance; il aurait constaté de la nécrose vasculaire et une hypertrophie des îlots de Langerhans pancréatriques.

3° On a tenté de localiser la production du sucre en comparant respectivement la *teneur en glucose des substances corticales et médullaires.*

Seelig trouve des cristaux de phénylglucosazone principalement dans le tissu interstitiel intertubulaire; il en note quelques-uns dans la capsule et n'en retrouve aucun dans les tubes.

Nishi note que tandis que, chez les animaux normaux, la médullaire ne renferme pas de sucre, elle en contenait après les injections de phlorizine un plus fort pourcentage que le cortex. Cette constatation n'a que peu de valeur, car cette élévation du taux du sucre peut provenir de la présence de sucre dans l'urine renfermée dans les tubes.

4° On a étudié les rapports entre la *glycosurie phlorizique et les modifications de la circulation rénale.*

On constate une légère chute de la pression sanguine et une diminution légère du volume du rein par vaso-constriction; mais cet effet est transitoire et semble résulter d'une action purement mécanique de l'injection. Pavy Brodie et Siau ne constatent aucune augmentation de volume du rein.

Schwarz, Barcroft et Brodie n'observent aucune augmentation du débit sanguin.

On peut donc conclure que la glycosurie phlorizique est indépendante des modifications de la circulation rénale.

5° On a *cherché les effets de l'obstruction de l'uretère.*

Schwarz, Brodie et Cullis trouvent que dans les urines du côté obstrué, le sucre s'élève en quantité globale et en pourcentage.

Allard trouvait chez l'homme dans ces mêmes circonstances que le pourcentage du sucre était augmenté, bien que sa quantité globale fût légèrement diminuée; le volume de l'urine et le pourcentage des chlorures étaient également diminués.

Lépine et Boulud injectent de la phlorizine dans un des uretères, le rein ainsi traité laisse passer moins de sucre; cela tiendrait à des troubles provoqués dans le rein par cette injection.

Cushny fait remarquer que le glycose se comporte alors de la même

(1) *Soc. Biol.*, 15 juin 1907.

façon que l'urée qui, normalement, ne peut être résorbée par les tubes rénaux.

Silvestrini et Nesti constatent une légère hyperglycémie chez le lapin quand on a lié les deux uretères ou pratiqué la néphrectomie avant l'injection de phlorizine. Si dans ce dernier cas on injectait des extraits de rein après l'injection de la phlorizine l'hyperglycémie ne se produisait pas.

6° On a utilisé le *rein de grenouille pour chercher à localiser le lieu de la sécrétion.*

Bainbridge et Beddard après ligature de l'artère rénale (suppression du glomérule), constatent que l'injection de phlorizine dans le sac lymphatique produit une excrétion d'un corps réducteur. Nosberg fit des constatations analogues, mais ses expériences manquent de précision.

Ferranini en liant la veine porte rénale empêche la glycosurie.

Cullis en perfusant avec la solution de Ringer renfermant 0,1 p. 100 de phlorizine à travers la veine porte rénale observa de la glycosurie; l'addition de glucose augmente notablement l'action de la phlorizine. Ces expériences perdent de leur valeur du fait des concentrations trop hautes employées par Cullis ; les cellules rénales seraient altérées (Bainbridge et Beddard).

Cushny, Bainbridge et Beddard en ligaturant l'artère rénale n'empêchent pas la circulation lymphatique et il peut se faire que l'action glomérulaire ne soit pas totalement exclue.

7° *La section des nerfs rénaux n'empêche pas la glycosurie.*

8° La néphrite provoquée par le *chromate*, l'*aloïne*, ou la *cantharidine* empêche la *glycosurie phlorizique* (Schabad, Richter, Weberg) si la lésion est suffisamment intense; si Hellin et Spiro n'obtiennent pas le même résultat avec le chromate et l'aloïne, cela provient très probablement de ce que les lésions rénales étaient peu marquées.

Baer et Blum, avec une série d'acides organiques bibasiques, Underhill, avec l'acide tartrique empêchaient la glycosurie phlorizique, très probablement par un mécanisme analogue.

Il résulte de ces faits qu'une lésion rénale empêche la glycosurie phlorizique ; aussi a-t-on proposé d'utiliser la recherche de la glycosurie phlorizique chez l'homme pour apprécier la valeur fonctionnelle des reins (Klemperer, Achard, Delamare, Casper et Richter, Renner).

9° La glycosurie phlorizique *n'entraîne pas d'insuffisance glycolytique* (Achard, Desbouis), car elle n'empêche pas l'augmentation d'excrétion de CO^2 pulmonaire après l'injection de glucose.

Lépine avec Boulud admet que la glycolyse *in vitro* est augmentée. Il n'y a pas exagération de l'hyperglycémie provoquée.

Paulesco constate que la phlorizine ne diminue pas le pouvoir de fixation du glycogène dans le foie et les muscles (comme il l'a observé dans le diabète pancréatique expérimental),

Chez le chien dépancréatisé, la phlorizine, sauf si on provoque de l'anurie, diminue l'hyperglycémie (Lépine, Minkowski) ou même la supprime (Hédon).

10° Le *rôle du foie* a été étudié par plusieurs auteurs. J. Teissier et Re-

battu ont pensé que le foie intervenait dans le phénomène de la glycosurie phlorizique, car on peut faire réapparaître la glycosurie phlorizique absente en cas de lésion rénale, par l'injection de 5 cgr. de glycogène. Ils en concluent que la signification clinique de la glycosurie phlorizique est bien plus d'ordre hépatique que rénal. Lépine répond qu'on peut provoquer de la glycosurie par injection d'une dose forte de glycogène et cela indépendamment de l'état du foie; de plus, la section de la moelle entre la 5e cervicale et l'une des premières dorsales qui inhibe le foie n'empêche pas la glycosurie phlorizique ; enfin Thiel a observé la glycosurie phlorizique chez des oies privées de foie.

Alexandresco, Dersca, Ciocalten, Popovici, Lupa dénient tout rôle au foie dans la glycosurie phlorizique.

Rosenfeld a noté sous l'influence de la phlorizine des variations des quantités absolues des graisses dans le foie.

La bile du chien phloriziné ne renferme pas de sucre (Brauer).

Les travaux de Fischler sur la glycosurie phlorizique sont d'une importance capitale. Il a montré que la phlorizine amène la disparition totale de la réserve glycogénique des muscles et du foie, la glycémie tombe à des chiffres très bas. Le chien à jeun traité par la phlorizine surtout s'il est atteint de fistule d'Eck présente des troubles convulsifs avec hypoglycémie; on pourrait même obtenir la disparition complète du sucre sanguin. Fischler a décrit le premier ce syndrome sous le nom d'*intoxication glycoprive* ; celle-ci serait analogue aux accidents post-insuliniques que Banting et Best découvrirent plus tard.

On constate au niveau du foie des troubles du métabolisme des albumines et des graisses secondaires à la disparition du glycogène (augmentation des échanges azotés, acidose, etc.).

11° Nash et Benedict estiment qu'il y aurait dans la glycosurie phlorizique des *troubles du métabolisme :* soit un trouble dans la combustion des tissus, soit un trouble de la transformation du glucose en acide lactique (Embdem, Isaac), soit une inhibition du pancréas par la phlorizine (Ringer).

Brasch signale que dans le diabète phlorizique les pentoses sont utilisés alors qu'ils ne le sont presque pas par l'organisme sain. Kraus note un appauvrissement de l'organisme en leucine. On constaterait une exagération de l'excrétion azotée et de l'excrétion du phosphore.

Il semble qu'on doive admettre que le sucre se forme aux dépens des protéines ou des graisses, car la glycosurie est indépendante de la réserve du glycogène (ceci est discuté), de l'ingestion des H de C, et se produit même pendant le jeûne. D'après des expériences de Lœwi contredites par Pflüger et Junkersdorf, le sucre ne proviendrait pas de la graisse.

Le rapport $\frac{D}{N}$ serait de 3,65 chez le chien à jeun et phloriziné ; il se maintiendrait constant.

Chez le chien phloriziné le Q R ne s'élèverait pas à la suite de l'inges-

tion des H de C. Cushny avait comparé les modifications urinaires survenant au cours de l'intoxication phlorizique répétée à celles survenant dans le jeûne hydrocarboné; on a même décrit de l'acétonurie (Geelmuyden); en redonnant des H de C à l'animal ainsi traité on fait disparaître l'acétonurie contrairement à ce que prétendait Paderi.

Ringer et Lusk notent une diminution dans l'oxydation du sucre ingéré; Nash, Samsum et Woodyatt, Wierzuchowski font remarquer qu'une partie du sucre ingéré est oxydé.

12° Un certain nombre d'auteurs ont étudié l'action de l'insuline dans la glycosurie phlorizique. L'*insuline chez les chiens phlorizinés* produit une action d'épargne sur le métabolisme protéique; une large diminution dans l'excrétion des phosphates inorganiques, une diminution ou une suppression de l'acidose et de l'acétonurie, une réserve considérable du glycogène, emmagasiné dans le muscle et dans le foie, un effet nul sur l'excrétion de créatinine. Nash (1) pense qu'il n'y a pas de différence très grande entre les effets obtenus par le glucose seul et le glucose + l'insuline.

Ringer (2) pense qu'il y a combustion exagérée du sucre après l'injection sous-cutanée d'insuline à un chien phloriziné.

Gaebler et Murlin (3) constatent que l'injection sous-cutanée d'insuline chez un chien phloriziné amène une réduction de l'excrétion du sucre et une augmentation du quotient respiratoire, fait constaté déjà par d'autres auteurs.

On a proposé diverses théories pour expliquer cette action de l'insuline chez le chien phloriziné. Il semble bien qu'on doive rejeter (Nash) l'idée d'une influence directe de l'insuline (Ringer) sur le métabolisme hydrocarboné. S'agit-il d'une action sur le métabolisme des protéines, sur celle des graisses, on ne saurait conclure.

Lundsgaard et Holboell estiment que dans le diabète phlorizique, il y a inactivation de l' « insuline complémentaire », d'où entrave à la formation du « nouveau glucose assimilable ».

Ringer admet que la phlorizine inhibe la sécrétion pancréatique de l'insuline, Gaebler et Murlin qu'elle inactive l'insuline et neutralise l'insuline tissulaire. Nash et Benedict (4), Cori (5) estiment au contraire que la phlorizine ne modifie pas sensiblement la quantité d'insuline pancréatique.

Théories rénales concernant la glycosurie phlorizique. — De l'ensemble des très nombreux travaux parus dans ces dernières années sur le diabète phlorizique, il semble qu'on doive conclure avec Kempner que le rôle du rein est loin d'expliquer tous les phénomènes constatés; la phlorizine déterminerait un trouble du métabolisme hydrocarboné portant sur le pouvoir formateur et l'utilisation du sucre. Le foie intervient certainement sur

(1) *J. biol. chem.*, 1923-1924, 453, 1925, n° 2, p. 870.
(2) *J. biol. chem.*, 1923, 483.
(3) *Biol. chem.*, décembre 1925, 734.
(4) *Biol. chem.*, 1924, 423.
(5) *Am. journ. physiol.*, 1924-1925, 708.

l'éclosion de ces phénomènes. Nous ne retiendrons ici que les théories rénales.

1° *La phlorizine fait apparaître une fonction nouvelle de la cellule rénale, etle sécrète du sucre* (Lœwi, Pavie). Cushny trouve irrationnel d'admettre que sous l'influence d'une drogue ou d'un poison se révèle une fonction nouvelle des cellules.

Le mécanisme de cette sécrétion est envisagé de façons différentes :

Pour Minkowski, il s'agirait d'un dédoublement de la phlorizine dans la cellule rénale.

La phlorizine est un glucoside composé de glucose et de phlorétine ; cette dernière cause la glycosurie comme la phlorizine, quoique de façon moins marquée. Minkowski suggère que la phlorizine est dédoublée dans le rein, elle abandonne son glucose et la phorétine se combine à nouveau avec le glucose du sang pour reformer de la phlorizine. Mais on s'expliquerait mal l'élimination d'une telle dose de glucose.

Biberfeld (1907) admet que normalement le sucre du sang n'est pas excrété parce que les cellules rénales l'utilisent pour leur propre nutrition, opinion admise également par Frank; la phlorizine empêche la combustion du sucre par les cellules.

Levene pense que le sucre se produit aux dépens des protéines, et O. Lœwy émet l'idée que le sucre serait plus lâchement uni aux matières protéiques du sang qu'à l'état normal, mais le sang de l'animal intoxiqué par la phlorizine ne laisse pas mieux dialyser son sucre que le sang normal (Lépine et Boulud).

Pavy, Brodie et Siau estiment que les cellules tubulaires forment du sucre aux dépens de quelques constituants du sang, d'une combinaison spéciale du glucose (Lœwi), peut-être du sucre protéidique.

Lépine admet un dégagement du sucre libre aux dépens du sucre virtuel, dans les capillaires du rein; la phlorizine agirait sur l'endothélium vasculaire qui sécrète une cytase qui, passant dans le sang, amènerait aux dépens du sucre virtuel, un dégagement de sucre dans les capillaires du rein. L'endothélium des vaisseaux du rein n'est pas le seul sensible à l'action de la phlorizine; celui des capillaires pulmonaires le serait également ; pour Lépine, tous les chiens phlorizinés ont plus de sucre dans le sang de la carotide que dans celui du ventricule droit. D'autres organes seraient également sensibles à cette action; et c'est ainsi, pour Lépine, qu'on pourrait expliquer l'hyperglycémie chez les animaux dont les vaisseaux du rein étaient liés ou les reins extirpés (Coolen, Levene, Leone).

La phlorizine provoquerait donc un dégagement du sucre aux dépens du sucre virtuel. Nous avons repris les expériences de Lépine avec Bierry, nous pensons que l'existence de la cytase endothéliale est bien problématique, en tout cas rien ne permet d'admettre l'existence d'un sucre virtuel faiblement combiné se dégageant spontanément. Quant aux modifications du sucre libre et protéidique dans les veines rénales, les résultats de nos expériences ne sont pas concluantes.

2° Le *rein présenterait une perméabilité anormale au glucose sous l'influence de la phlorizine.*

Abaissement du seuil. — Ambard estime que la glycosurie phlorizique rentre dans le groupe des glycosuries secondaires au nitrate d'urane, sublimé, chromate de potasse, survenant sans hyperglycémie.

La phlorizine abaisse le *seuil du glucose,* dans certains cas même la dose injectée est suffisante pour annuler le seuil (Ambard et Chabanier); par contre, la constante uréo-sécrétoire n'est jamais altérée. Cet abaissement du seuil est la seule modification fonctionnelle que détermine la phlorizine dans le rein. Chabanier constate que les injections de phlorizine influent sur le seuil du glucose alors que le seuil de Cl reste inchangé.

Chabanier pense qu'il ne s'agit pas d'un abaissement pur et simple du seuil, mais d'une diminution de la souplesse du seuil à suivre les inflexions de la glycémie. On pourrait objecter à Ambard et à ses collaborateurs qu'en disant que la phlorizine abaisse le seuil, ils ne font que traduire ce fait que la cellule rénale sous l'influence de la phlorizine est plus perméable au sucre que normalement; ils ne nous donnent aucune explication sur la cause de cette hyperméabilité.

Causes de l'hyperméabilité. — Différentes hypothèses ont été émises pour l'expliquer. Elles sont avant tout basées sur les théories admises concernant la sécrétion normale du rein.

A. — Les auteurs qui admettent que la *cellule du tube contourné est l'élément actif de la sécrétion rénale, tentent d'expliquer la glycosurie phlorizique par une perméabilité exagérée de cette cellule au sucre.*

La cellule rénale sous l'influence d'une action toxique de la phlorizine laisserait filtrer le sucre qu'elle retient normalement.

Cet état d'hyperméabilité serait pour d'autres influencé par les variations du *p*H humoral. Hamburger et Brinkmann ont montré que la perméabilité rénale serait sous la dépendance de la proportion de Ca et de K dans le sang et de celles des ions H. Cannudger et Howard estiment que dans les glycosuries sans hyperglycémie, il existe de *l'hypocalcémie ;* or celle-ci modifiant l'état du *p*H cellulaire rénal, fait varier sa perméabilité, le rein devient perméable au glucose quand la proportion de calcium dans le sang tombe au-dessous de 5 mgr. p. 100. Ambard et Schmid considèrent de leur côté que l'abaissement des seuils des bases minérales serait fonction des ions H, ils concluent qu'ils « règlent la position des seuils des bases minérales au niveau du rein ».

Enfin d'autres auteurs font intervenir le *système nerveux.* Grote avait montré que les déséquilibrés vago-sympathiques et surtout sympathiques présentent une sensibilité exagérée à la phlorizine. Dunner estime que la phlorizine agit par l'intermédiaire du sympathique.

B. — *Les auteurs qui avec Cushny considèrent que normalement la cellule rénale réabsorberait le sucre sécrété par le glomérule, admettent que dans la glycosurie phlorizique les phénomènes de réabsorption normale ne se produisent pas et la cellule du tube contourné devenant imperméable, le sucre apparaît dans les urines.*

Cushny note tout d'abord que la formation du sucre est intimement liée

à la sécrétion de l'urine, il injecte de la phlorizine à un chat et lorsque la glycémie est établie, il enlève un rein et sectionne la moelle pour empêcher la sécrétion de l'urine. Au bout d'une heure on enlève le second rein et on dose le sucre dans les deux reins ; on ne trouve aucune augmentation de sucre dans le 2e par rapport au 1er rein. Cushny conclut que l'absence de sécrétion de l'urine empêcherait la formation du sucre ; il s'ensuit que sucre et urine sont éliminés par la même voie : la capsule.

Ceci établi, il propose la théorie suivante :

Le sucre est éliminé par la capsule normalement, puis repris par les cellules tubulaires. En cas d'hyperglycémie, le sucre ne pouvant être réabsorbé en quantité suffisante, passe dans l'urine. Dans la glycosurie phlorizique, rien n'est changé au point de vue de la filtration glomérulaire ; mais la réabsorption tubulaire est diminuée ou arrêtée par une action spécifique toute différente de l'action normale puisque ni la réabsorption de NaCl ni celle de l'eau ne sont modifiées.

Cushny, qui admet cette théorie et repousse l'action spéciale de la cellule rénale pour la sécrétion, est bien obligé de reconnaître que cette action spécifique de non-réabsorption de la cellule tubulaire vis-à-vis du sucre constitue une anomalie difficilement explicable ; il considère cependant que ce n'est là qu'une propriété des membranes semi-perméables à différents sels et qu'on doit admettre cette absence de perméabilité des cellules tubulaires pour l'urée. Du reste, l'atophan produirait cette même action élective vis-à-vis de l'acide urique, substance à seuil comme le glucose ; l'atophan empêcherait simplement la réabsorption de l'acide urique au niveau des tubules, comme la phlorizine celle du glucose. C'est en cela que consisterait l'*abaissement du seuil.*

DIABÈTE RÉNAL

La glycosurie phlorizique reproduit expérimentalement un syndrome qui a été signalé chez l'homme sous le nom de diabète rénal.

Klemperer, en 1896, constate des glycosuries sans hyperglycémie. Debove les décrit sous le nom de diabète aglycémique. Depuis cette période, toute une série d'observations ont été publiées concernant ce syndrome qui serait essentiellement caractérisé par les signes suivants :

a) Glycémie normale ou inférieure à la normale ;

b) Glycosurie en général modérée ;

c) La glycémie n'est pas influencée anormalement par l'expérience de l'hyperglycémie provoquée ;

d) La glycosurie n'est pas influencée par l'ingestion des H de C.

Ainsi compris, ce syndrome est relativement *très rare*, car on a décrit sous le nom de diabète rénal des diabètes véritables.

On a proposé pour expliquer ces faits des théories multiples qui reproduisent celles que nous avons données plus haut concernant la glycosurie phlorizique.

Certains auteurs font jouer aux toxines intestinales et aux influences réflexes un rôle analogue à la phlorizine.

W. Quinke estime que les protéines, leurs produits de dédoublement, exercent chez ces malades une action irritante sur la cellule rénale qui provoquerait la glycosurie. On verrait alors celle-ci cesser par l'administration d'un régime assez riche en féculents et pauvre en protéines et apparaître avec un régime riche en albumines.

Cammidge fait dépendre cette glycosurie d'une hypocalcémie secondaire à une insuffisance parathyroïdienne; il aurait vu le syndrome disparaître après administration de Ca et de parathyroïde.

Castex admet le rôle de l'acidose provoquée par des troubles d'origine toxi-intestinale; le régime carné favoriserait la glycosurie en aggravant les troubles intestinaux.

Y a-t-il lieu d'individualiser réellement en clinique, un syndrome de diabète rénal? Ambard ne le croit pas, il estime exagéré de qualifier de diabète rénal des glycosuries qui ne mettent en cause qu'une modification fonctionnelle du rein extrêmement discrète.

Il admet avec Chabanier dans le diabète l'existence d'une *glycémie critique,* c'est-à-dire d'un taux de glucose sanguin déterminé et plus élevé que normalement pour assurer le métabolisme normal des H de C.

Cette élévation de la glycémie critique serait à la base même du diabète (Chabanier) (1). Chez le diabétique « gras », le seuil reste mobile et se relève, assurant ainsi la permanence de cette glycémie critique sans ingestion trop marquée ni perte trop intense d'H de C. Chez ces diabétiques, la restriction des H de C amène le rapprochement du seuil de la glycémie : la chute de la glycosurie ne proviendrait pas d'un abaissement de la glycémie, mais d'un simple accolement du seuil à la glycémie, il en serait de même de l'insuline.

Dans le diabète dit « maigre », cette souplesse du seuil disparaît; l'action des régimes est peu marquée. L. Ambard et Lux avaient admis que l'abaissement relatif du seuil chez les diabétiques maigres était l'élément caractéristique essentiel du syndrome, la glycémie critique ne pouvant être atteinte. Chabanier l'explique par une absence de souplesse du seuil, d'où perte excessive d'H de C par l'organisme. Le diabète maigre présenterait en réalité le même trouble du seuil que le diabète rénal pur, avec cette différence que la glycémie critique chez lui ne doit pas être anormalement élevée.

Nous ne pouvons ici discuter les raisons qui nous font repousser l'hypothèse de la glycémie critique d'Ambard, telle qu'il l'a formulée dans son intégralité. Comment se fait-il, si on admet cette théorie, que des diabétiques consomptifs aient une émission de corps acétoniques accrue avec une élévation de la glycémie, et une réduction de ces dernières lorsque la glycémie décroît? D'autre part, dans la grande majorité des cas la suppression ou la réduction de la glycosurie par le régime s'accompagne d'une réduction notable de la glycémie qui peut même redevenir normale, toute exagération de

(1) *Arch. urologiques Neck.*, t. IV, 1925.

l'alimentation hydrocarbonée amenant glycosurie et hyperglycémie. Sans doute il est des cas où on peut voir survenir une réduction de la glycosurie avec une augmentation de la glycémie ; mais ceux-ci représentent certainement des exceptions dont la physiologie pathologique demande à être discutée à part, mais on ne peut fonder une théorie générale sur des exceptions.

Dire que lorsque, la glycémie restant élevée et la glycosurie disparaissant, le seuil s'est accolé à la glycémie, c'est traduire d'une façon spéciale ce fait brutal que l'hyperglycémie n'a pas amené de glycosurie ; que pour des glycémies identiques, le rein excrète ou non du glucose ; c'est exposer le fait, ce n'est pas en réalité en donner une explication.

Nous nous refusons à considérer l'élément rénal comme la cause prépondérante du diabète consomptif, les troubles du métabolisme étant secondaires, comme le veut Chabanier.

Par contre, nous estimons que dans toutes les formes de diabète, qu'il s'agisse de diabète simple ou de diabète consomptif, le rein semble jouer un rôle. Nous avons été frappés de ce fait que des glycémies identiques donnaient chez des sujets différents des glycosuries très différentes. Nous avons été des premiers à étudier avec Gruat, l'état du seuil chez les diabétiques et montré combien étaient fréquentes ses variations.

Malheureusement, ces anomalies dans l'état du seuil, pour intéressantes qu'elles soient, ne nous éclairent que fort peu sur la physiologie pathologique du diabète.

Il est fort possible que chez certains diabétiques, le taux du glucose dans le sang doive être plus élevé que normalement et qu'un abaissement exagéré de la glycémie détermine chez lui des accidents; mais il s'agit là de faits que nous ne pouvons discuter à cette place; nous dirons simplement que tout en repoussant dans son intégralité la théorie par trop absolue de Chabanier, nous croyons qu'il existe dans les faits signalés par Ambard une notion importante et fertile en déductions thérapeutiques.

Les travaux récents sur l'état du *p*H cellulaire, sur le rôle de ses variations dans la position des seuils proposé par Cushny, Hamburger et Brinkmann, Ambard et Schmid, Cammidge et Howard constituent des données très importantes et qui éclairent d'un jour tout nouveau cette question si grosse de conséquences du mécanisme intime des seuils. La notion de seuil reste une hypothèse élégante, séduisante, mais dont nous ignorons encore à peu près complètement la signification, la raison d'être et le mécanisme réel.

LIGATURES ET OBSTRUCTIONS DES VAISSEAUX RÉNAUX ET DES URETÈRES

II

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LES URETÈRES

Les différentes expériences tentées sur l'uretère pour étudier sa répercussion sur le rein peuvent être classées de la façon suivante :

Les unes étudient le retentissement sur le rein dont l'uretère a été ligaturé. Les autres recherchent les modifications pouvant survenir sur le rein du côté opposé.

Nous dirons un mot, pour terminer, de la ligature bilatérale des uretères.

INTERVENTION PORTANT SUR UN SEUL REIN

A. — TROUBLES FONCTIONNELS.

I. — *RETENTISSEMENT SUR LE REIN LIGATURÉ*

1° Étude de la résorption rénale de l'urine normale.

Consécutivement à la ligature de l'uretère, C. Ludwig et M. Hermann ont vu que l'urine reflue dans le tissu du rein et dans le sang. Heidenhain estime que la quantité d'urine sécrétée après ligature de l'uretère s'équilibre au début avec la quantité résorbée, toute sécrétion cessant dès que la pression intra-rénale établie expérimentalement, atteint 60 mm. de Hg.

Munk et Senator se refusent à admettre à l'état normal la possibilité d'une absorption intra-rénale.

Nous renvoyons le lecteur à ce que nous avons dit des variations de la pression urétérale à la suite de la ligature de l'uretère (voir Facteurs mécaniques de la sécrétion, p. 452). Il semble bien qu'on doive admettre la résorption de l'urine par le rein.

Mais en même temps que cette résorption, se produit une certaine sécrétion, la résorption débutant (vers 35 à 40 mm.), c'est-à-dire avant que la pression dans l'uretère ait encore atteint son maximum et que cette contre-pression arrête la sécrétion urinaire.

La résorption s'effectuerait avec d'autant plus de rapidité que la pression intra-rénale est plus élevée (Huber).

Cette résorption se ferait pour Gigon (1) au niveau du bassinet; Poirier injecte la veine rénale en poussant sous faible pression du suif dans le bassinet; pour Huber la résorption ne s'effectue pas au niveau du bassinet, mais dans les tubes urinifères eux-mêmes.

Tuffier (2) admet que les calices et les bassinets absorbent et que cette absorption est beaucoup plus forte quand la tension s'élève dans le bassinet.

Guyon et Albarran constatent un abaissement du taux de l'urée au niveau du rein ligaturé; après 1 h. 30 de ligature, l'urée est à 27 gr. 13 par litre, alors que l'autre rein fournit une urine en renferment 35 gr. 13. Au bout de 3 mois on ne trouve plus que 1 gr. 28 par litre alors que dans l'urine de l'autre rein on note 33 gr.; les chlorures s'abaissent également de 7 à 3 gr..

2° Étude de la résorption des substances diverses introduites dans l'urine.

On a tenté d'injecter dans les uretères des liquides et de voir s'ils étaient absorbés, soit en étudiant histologiquement le rein, soit en recherchant la substance dans le liquide urinaire sécrété par l'autre rein, soit enfin en tâchant de déceler dans d'autres humeurs de l'organisme la substance introduite dans l'uretère.

Ribbert (3), en 1894, injecta directement dans la médullaire, au moyen d'une fine aiguille, une solution diluée de carmin et retrouva celui-ci dans les tubes contournés et collecteurs; mais la méthode était trop grossière pour prêter à des conclusions nettes.

Huber (4), en 1895, fit pénétrer sous une pression de 35 à 42 mm. de Hg une solution d'iodure de potassium dans l'uretère du chien; il retrouvait ce corps dans la salive quelques minutes après.

Il utilisa également le ferrocyanure de potassium.

Il conclut que la résorption débute à des pressions d'autant plus basses que les solutions salines mises en tension dans le rein sont plus concentrées;

(1) *Union méd.*, 1856.
(2) *Ann. mal. org. génitaux*, 1894.
(3) *Zentralblatt f. all. Path. u. Path. anat.*, 1894.
(4) *Arch. de phys. norm. et path.*, 1896.

elle s'effectue avec d'autant plus d'intensité sous une même pression que la tension saline est plus forte.

La tension vasculaire et la vitesse de circulation du rein n'exercent qu'une influence peu marquée sur la résorption. Cependant une augmentation de pression sanguine élève un peu la limite minima à laquelle débute le phénomène. Inversement, un abaissement de la tension vasculaire abaisse légèrement cette limite.

« Les agents qui exagèrent l'action sécrétoire du rein sans donner lieu à de semblables variations de la pression sanguine, tels que les substances dites diurétiques, exercent une influence considérable sur la résorption; ils augmentent beaucoup la valeur de la pression minima qu'il est nécessaire d'établir pour observer le début du phénomène et s'opposent donc puissamment à la résorption rénale. »

Opérant avec le ferrocyanure et le sucre, Basler retrouva ces substances dans l'urine de l'autre rein. Tuffier, en 1894, injectant de la strychnine dans le bassinet, provoqua des phénomènes d'intoxication.

Basler (1) injectant une solution d'indigo dans l'uretère du lapin, nota des cristaux dans les tubes collecteurs, mais il n'en constata aucun à l'intérieur même de l'épithélium.

Henderson (2) avec le carmin d'indigo (1905) retrouva le colorant, non seulement dans la lumière de l'anse de Henle et celle des tubes contournés, mais aussi dans l'intérieur même de leurs cellules, et l'urine du rein opposé renfermait de l'indigo.

Lindemann (3) injecta du bleu de Prusse et des solutions de colorants dans l'huile à l'intérieur de l'uretère; il ne retrouva le colorant que dans quelques tubes droits.

Toutes ces expériences contradictoires n'apportent donc aucun argument sérieux au sujet du mode d'action des différentes parties constituantes du rein. Elles se heurtent toutes aux objections suivantes :

Critique des expériences. — 1° Ces expériences montrent que le bassinet peut absorber et elle n'indique nullement que cette absorption se fait au niveau même des tubes urinaires;

2° La plupart des expériences où on obtint la pénétration de la substance dans les cellules tubulaires durent être faites en utilisant une pression de 90 mm. de Hg. Or Lindemann (1904-1905) a montré que cette pression était suffisante pour amener la rupture des cellules tubulaires. Le fait ne paraît pas cependant exact. Il est vrai que cette rupture n'est pas constante (Henderson). Nous avons vu que la pression de sécrétion pouvait s'élever bien au-dessus. Une pression de 150 à 200 mm. Hg amène pour certains auteurs une dilacération du bassinet et une rupture du système veineux intra-rénal;

3° Cushny constata qu'en reliant l'uretère avec un tube renfermant une

(1) *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, 1906.
(2) *Journ. of. Physiol.*, 1905.
(3) *Zeigler's Beiträge z. Path. anat.*, 1897, 1904-1905.

colonne de solution salée diluée teintée de carmin, il ne pouvait obtenir pendant plus d'une heure, en dehors du remplissage du bassinet, aucune absorption; la substance corticale du rein fut excisée ; le liquide ne s'écoula pas et les tubes n'étaient pas teintés; l'écoulement de liquide ne se produisit que lorsque tout le cortex fut enlevé, et même il fallut que le bassinet fût atteint par la section. Cushny admet qu'au niveau des papilles, il existe une sorte de valve permettant l'échappement du liquide venant des tubes rénaux, mais empêchant son reflux. Une élévation de pression dans l'uretère et le bassinet ne fait qu'empêcher l'écoulement normal de l'urine ;

4° La plupart des expériences ont été faites en utilisant des substances non ou difficilement absorbables ; Basler utilisa le glucose, mais à une concentration beaucoup trop forte.

3° Modification de la sécrétion urinaire.

Dans ces expériences, on compare la sécrétion du rein sain avec celui dont l'uretère a été ligaturé. On admet que la sécrétion des deux reins normalement est identique, ce qui n'est pas absolument exact, ainsi que Kapsammer, Albarran, Baringer, etc., l'ont démontré (p. 440).

Il existe des différences nettes, en effet, si le recueil porte sur un court espace de temps; plus les périodes d'expériences sont longues, plus les sécrétions tendent à se rapprocher d'après Albarran.

Obstruction totale d'un uretère. — Hermann (1) trouva chez le chien que la ligature unilatérale de l'uretère était suivie, une fois la levée de la ligature, d'une polyurie nette; l'urine renfermait un pourcentage abaissé de chlorure et d'urée par rapport à l'urine normale de l'autre côté; par contre, le chiffre global était plus élevé pour chacun de ces corps. — Pfaundler (2) répétant cette expérience après ligature de l'uretère, pendant 2 à 5 heures trouva une exagération de la sécrétion du côté ligaturé avec un pourcentage abaissé pour les chlorures, l'urée et les solides totaux. — Heidenhain au contraire, admettait que la sécrétion urinaire cessait; à la suite d'injection dans l'organisme d'une solution de sulfo-indigotate, il ne trouve de matières colorantes que dans le rein sain, peu ou pas dans le rein ligaturé.

L'interprétation de ces expériences se heurte à une cause d'erreur importante; il est difficile de savoir si, lors de la suppression de la ligature, l'urine qui s'écoule, correspond à l'urine sécrétée pendant la période d'obstruction ou ne répond pas à un mélange comprenant la précédente urine à laquelle vient s'ajouter l'urine sécrétée immédiatement après la levée de l'obstacle; Guyon et Hermann ont montré l'existence d'une sécrétion très rapide à ce moment. Il faut donc, pour que la comparaison puisse permettre de tirer des conclusions intéressantes, que le rein soit enlevé avant que la ligature soit levée.

(1) *Sitzungsberichte des Wiener Acad.*, 1859-1861.
(2) *Hofmeister's Beiträge. z. Chem. Phys.*, 1902.

Beck et Gluzinski, ayant lié un seul uretère et levé la ligature, constataient qu'ensuite le rein élimine moins bien l'eau et le NaCl que le rein demeuré sain.

Obstruction partielle d'un uretère. — On a obstrué partiellement un des uretères, ou on a, ce qui revient aù même, opposé à l'excrétion de l'urine d'un des reins par l'uretère, une force à vaincre.

Hermann en 1862 trouva la quantité d'urine et d'urée diminuée du côté obstrué.

Lépine et ses élèves Aubert et Porteret, Lindemann, firent des expériences plus précises.

Lépine et Porteret (1) chez un chien anesthésié provoquent dans l'uretère d'un côté, une résistance de 40 cm. d'eau; on injecte dans les veines une solution de NaCl à 5 p. 100 pour déterminer de la diurèse: l'expérience dura 2 heures.

	Urine en cmc.	Urée Total	Urée p. 100	NaCl Total	NaCl p. 100
	—	—		—	—
Uretère libre.	73	0,146	0,2	0,35	0,48
— obstrué. . . .	11	0,121	1,1	0,044	0,40

Du côté obstrué, le volume est diminué, le pourcentage d'urée s'élève, mais sa quantité globale diminue, le pourcentage de *NaCl* s'abaisse légèrement et sa quantité globale *diminue nettement.*

L'indigo carmin injecté dans les veines présente les mêmes modifications que l'urée.

Lépine complète cette expérience par les deux autres suivantes: Il lèse le rein soit en faisant la contre-pression avec un liquide nocif pour le rein, soit en ligaturant l'uretère pendant un certain temps. Il constate que la résorption de l'eau et de NaCl ne peut plus se faire.

Première expérience. — Lépine et Boulud (1) pratiquent une contre-pression de 40 cmc. d'eau dans l'uretère après avoir au préalable ligaturé l'uretère pendant 15 heures. Ils constatent après la levée de la contre-pression que du côté comprimé l'urine est plus abondante, le NaCl également. Ils expliquent ce fait par l'existence de lésions provoquées par la ligature ayant empêché le rein de résorber l'eau et le NaCl, comme il le fait en cas de contre-pression simple.

Deuxième expérience. — Ils refont la même expérience en prenant comme liquide de contre-pression une substance nocive pour le rein (quinine, sublimé, chloroforme) et ils examinent les urines quelques heures après la compression : ils notent, du côté comprimé et lié, une augmentation de volume de l'urine, l'urée est diminuée en quantité pour cent et absolue, le NaCl augmenté en quantité pour cent et absolue, les phosphates sont diminués en quantité pour cent.

Lépine et ses collaborateurs font également les expériences suivantes:

(1) *Comptes rendus Acad. Sciences*, 1888.
(2) *Comptes rendus Acad. Sciences*, 1913.

Ils injectent du sucre aux chiens traités comme dans les expériences précédentes. Ils notent que le rein intoxiqué excrète par rapport à l'urée une proportion de sucre plus élevée, et que d'autre part pour un rein comprimé mais non intoxiqué, la quantité de sucre excrété est moindre qu'en cas de rein comprimé et intoxiqué. Ils en tirent cette conclusion que le sucre est normalement résorbé par les cellules rénales.

Lindemann estime que la pression employée par Lépine était beaucoup trop faible et critique ces expériences.

Cushny sur le lapin note que le sulfate et le phosphate présentent les mêmes modifications que l'urée.

Allard (1), dans un cas d'ectopie vésicale chez l'homme a pu obstruer partiellement l'un des uretères et comparer la sécrétion avec celle du côté opposé ; on donna à ingérer au sujet de l'eau, de l'urée et du NaCl. Les résultats observés furent identiques aux précédents. Du côté obstrué, diminution du volume aqueux de l'urée et des chlorures, mais la baisse de l'urée fut beaucoup moins élevée que celle des deux autres éléments. Dans une expérience un litre de thé fut donné 50 minutes avant le début de l'observation, la résistance dans l'uretère était de 40 à 60 cmc. d'urine (ou environ 30 à 40 mm. Hg).

	URETÈRE NON OBSTRUÉ					URETÈRE OBSTRUÉ				
Temps	Urine	N p. 100	N total	NaCl p. 100	NaCl total	Urine	N p. 100	N total	NaCl p. 100	NaCl total
1-30	263	0,079	0,206	0,0585	0,154	164	0,122	0,2	0,0526	0,0863
40-70	251	0,087	0,218	0,0468	0,117	64	0,135	0,0864	0,041	0,0262
Total. . .	514	0,082	0,424	0,0528	0,271	228	0,125	0,286	0,0494	0,1125

L'obstruction abaissait le volume d'eau et le chiffre total des chlorures de moitié environ, tandis que la quantité totale d'urée n'était abaissée que d'un tiers ; le pourcentage de NaCl s'abaisse, mais celui de l'urée s'élève de 0,08 à 0,12.

Gogitidse (2), dans ses expériences sur le chien chez lequel il injectait de l'urée ou du NaCl dans les veines en très grande quantité, note un abaissement parallèle de l'urine et des chlorures tandis que l'urée était moins diminuée, mais ses expériences sont de trop longue durée.

Steyrer, sur des malades, note après obstruction partielle de l'uretère des résultats différant des précédents : une exagération du volume d'urine avec un abaissement de la quantité totale d'urée et des chlorures ; mêmes résultats de Schwarz (1902) et Brodie et Cullis.

(1) *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1907.
(2) *Zeitch. f. Biologie*, 1901.

Lépine et Boulud, étudiant la sécrétion urinaire dans les heures qui suivent la levée de la ligature, constatent une augmentation de la sécrétion aqueuse et une variation dans l'élimination de NaCl (tantôt augmentée, tantôt diminuée); même constatation pour le glucose (après injection intra-veineuse de glucose), les variations se faisant tantôt dans le même sens, tantôt dans le sens opposé à celui de NaCl.

Il faut donc en résumé distinguer : d'une part, les effets pendant la ligature et la contre-pression : abaissement de l'eau et du NaCl, l'urée est peu touchée, de même les sulfates, phosphates, indigo-carmin ; d'autre part, les effets un certain temps après la levée de la contre-pression ou de la ligature : élévation de l'eau et variations dans l'élimination de NaCl et du glucose se faisant dans des sens variables.

Interprétation des faits expérimentaux. — Si les auteurs sont assez d'accord au point de vue des résultats expérimentaux obtenus, ils en donnent une interprétation sensiblement différente.

a) Allard a supposé, en s'appuyant sur la théorie de la sécrétion d'Heidenhain, que la pression dans l'uretère se transmet au glomérule, d'où excrétion moins marquée de l'eau et des chlorures, les tubes sont moins atteints dans leur fonctionnement par cette augmentation de pression ; aussi la sécrétion de l'urée est moins troublée ;

b) Cushny dans sa théorie admet qu'une plus petite quantité de filtrat passant *plus lentement*, il se produit une résorption plus marquée dans les tubes rénaux, d'où abaissement de l'eau et du NaCl ; l'urée n'étant pas résorbée, au contraire, est peu modifiée et son pourcentage s'élève.

Quant au NaCl, Cushny pense que le sel éliminé était bien plutôt du chlorure de potassium que du chlorure de sodium, ce dernier étant en grande partie réabsorbé.

c) Lépine constate qu'en lésant les tubes avant la compression il empêche les effets de la réabsorption. On pourrait lui objecter que, d'après ce que nous avons vu plus haut, il n'est pas certain du tout que ses injections de toxique intra-urétérales aient lésé les tubes contournés.

II. — *RETENTISSEMENT SUR LE REIN NON LIGATURÉ*

Troubles fonctionnels. — Ce sont les travaux de Guyon, Tuffier et Albarran qui les ont mis en évidence. La pression dans la poche hydronéphrosée qui se forme après la ligature de l'uretère s'élève rapidement à 73 mm. de Hg. Or, ces auteurs ont montré l'influence de la tension intra-rénale d'un côté sur les fonctions de l'autre rein ; ce dernier, après avoir été indifférent pendant la première heure de l'expérience, excrète en abondance durant la deuxième, comme s'il essayait d'exercer une action compensatrice ; au contraire, à partir de la troisième heure, il y a une diminution de la quantité et de la qualité de l'urine excrétée, jusqu'à ce qu'on fasse cesser la tension intra-rénale de l'autre côté.

L'incision du rein faisant disparaître cette tension, amène un rétablissement de la sécrétion urinaire du côté opposé.

Israël, Zuntz et Gotzl ont obtenu les mêmes résultats en élevant progressivement la pression au niveau d'un des reins ; la simple ligature de l'uretère provoquant une pression intra-rénale de 34 mm. a suffi dans un cas à produire une anurie temporaire.

Chez l'homme, dans le type clinique de l'hydronéphrose intermittente, il faut de toute nécessité, pour expliquer les symptômes, faire intervenir le retentissement d'un rein sur son congénère ; la fin de la crise douloureuse de rétention est, en effet, annoncée par une débâcle urinaire considérable. Or, comme l'ont fait remarquer Tuffier et Albarran, « la débâcle polyurique n'est pas toujours due à l'évacuation du contenu de la poche ; souvent on voit une débâcle énorme avec un rein petit » (Albarran).

Israël réussit, dans un cas ancien d'hydronéphrose opéré, à recueillir séparément l'urine qui s'écoulait par la plaie cutanée et qui provenait du rein néphrotomisé et celle qui, émise par l'urètre, venait du rein opposé ; or tandis que la première était peu abondante, hématurique, l'autre était émise très claire et en quantité considérable. Le même auteur montra que la simple ponction d'une hydronéphrose, qui donna un liquide sanguinolent, fut suivie d'une abondante polyurie claire.

Comment expliquer ces troubles fonctionnels ?

M. Guyon a montré l'influence du *réflexe réno-rénal* qui joue à coup sûr un rôle de toute première importance dans la genèse de ces troubles fonctionnels. Les travaux de Cl. Bernard et Brown-Séquard avaient établi que l'excitation de la muqueuse de l'uretère et de la substance rénale déterminait un arrêt bilatéral de la sécrétion rénale. Guyon a prouvé que l'on peut observer un réflexe réno-rénal identique à la suite des traumatismes sur le rein, l'obstruction calculeuse d'un uretère, etc.

L'irritation produite par un drain après néphrotomie suffit à provoquer de l'oligurie (Israël).

Si ces troubles purement fonctionnels semblent bien relever d'une action nerveuse, il est bien difficile de faire intervenir le réflexe réno-rénal dans la genèse des lésions du rein opposé à l'hydronéphrose et qu'il nous reste maintenant à décrire.

B. — MODIFICATIONS DE STRUCTURE.

OBSTRUCTION TOTALE D'UN URETÈRE.

I. — *HYDRONÉPHROSE EXPÉRIMENTALE.*

Cohnheim constate le premier après ligature de l'uretère une dilatation du bassinet. Aufrecht, Helferich, Bos, Posner, Charcot et Gombault, Holste, Straus et Germont, Cornil et Brault, Boccardi, Pisenti, Guyon et Albarran, Arnould arrivent aux mêmes conclusions.

Navarro, Ferrier, Budinger, Byron, Robinson, Burzagli insistent sur les phénomènes d'atrophie rénale.

Lindemann, Bertensohn, Hildebrandt et Hager, di Stefano, Frœnkel, Boari, Enderlen et Ponfick, Kawasoye reprennent l'étude de la question.

Pearce, Bradford, Miss Sheldon Amos, Scott, F. Corbett, Beer donnent des résultats expérimentaux assez discordants.

Castaigne et Rathery recherchent l'influence de cette ligature sur les troubles généraux et l'état du rein opposé. Il en est de même de Maugeais.

Fig. 28. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien après ligature de l'uretère. Stade moins avancé que figure 29 et 30.

Fig. 29. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien. Même rein que la figure 30, vu après section longitudinale de l'organe.

Gayet et Cavaillon étudient la question au point de vue de son intérêt thérapeutique chirurgical.

De Berne-Lagarde (1) a donné de la question une étude critique d'ensemble. Nous signalerons également un important mémoire de Camossa et Verliac.

Technique. — La plupart des auteurs se bornent à faire une simple ligature de l'uretère.

Fraenkel insiste sur ce fait que le fil coupe souvent l'uretère. Camossa et Verliac ont retrouvé le même phénomène. Gayet et Cavaillon font une ligature suivie de section de l'uretère ; le siège de la ligature a une certaine importance ; les ligatures basses ou hautes peuvent influer d'une façon un peu différente sur l'état du rein; les ligatures hautes de l'uretère près de leur origine peuvent parfois empêcher le développement de l'hydronéphrose.

(1) *Arch. urol. Necker*, t. II, 1919.

Stewart et Barber frottent et dépouillent l'uretère afin de déterminer une paralysie urétérale.

Aspect macroscopique. — On peut dire que d'une façon presque constante, la ligature de l'uretère amène une augmentation de volume de l'organe. Mais cette augmentation de volume se fait en réalité aux dépens du bassinet ; le rein lui-même s'hypertrophie d'abord, puis s'atrophie assez rapidement.

Cette *hydronéphrose est-elle constante* ? Il ne le semble pas. Lindemann

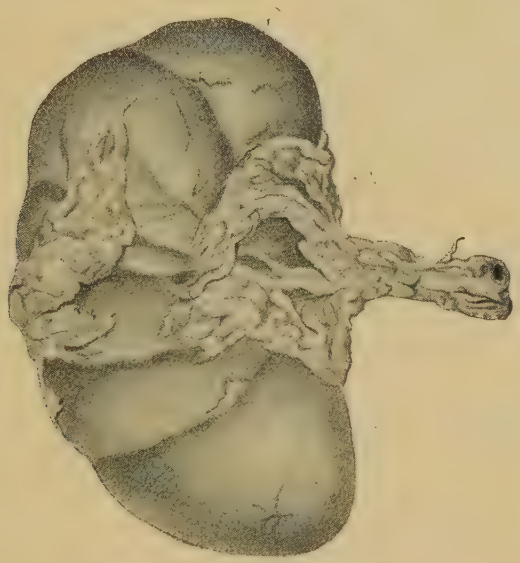


Fig. 30. — Hydronéphrose expérimentale chez le chien après ligature de l'uretère. Le rein n'est plus représenté que par une coque. (Vu par sa face externe).

sur le chien ne constate pas dans trois cas d'hydronéphose ; de Berne-Lagarde, dans deux cas, ne retrouve pas d'hydronéphrose ; dans l'un on avait effectué par erreur une ligature de tout le pédicule. L'explication de cette anomalie est assez délicate à donner. Faut-il, avec Berne-Lagarde, admettre qu'il s'agit d'infection surajoutée ? Nous croyons plus plausible l'hypothèse de Lindemann et de Senator : « Le résultat ultérieur de la ligature dépend de la quantité de sang que la substance rénale peut recevoir grâce aux anastomoses des vaisseaux rénaux et des vaisseaux capsulaires. » L'atrophie rénale relève d'une insuffisance d'irrigation sanguine. Il est possible également que l'état antérieur du rein avant la ligature joue un rôle.

Frank Corbett décrit trois groupes de lésions : hydronéphrose, transformation graisseuse de l'épithélium, œdème. C'est du reste le seul auteur qui ait fait pareille constatation.

Lésions macroscopiques. – Si on sacrifie l'animal **six à huit heures**

après la ligature, on constate déjà une distension notable de l'uretère au-dessus du lien, ainsi qu'un élargissement du bassinet. Le rein est plus dur et plus pâle que le rein sain pour Straus et Germont. Aufrecht, Albarran, Berne-Lagarde décrivent, au contraire, une phase initiale congestive avec de véritables hémorragies et des ecchymoses. Soixante heures après la ligature, la papille s'aplatit sur les deux faces.

Tuffier (1) note après libération du rein créant une mobilisation artificielle de l'organe, une courbure de l'uretère ; le rein se distend et provoque ainsi secondairement une coudure de l'uretère.

Sur des animaux sacrifiés à des époques variables **du premier au vingtième jour** après la ligature, le résultat macroscopique est analogue : dilatation de plus en plus considérable de l'uretère et du bassinet, augmentation de volume apparente du rein, pâleur de plus en plus accusée de l'organe. Si l'on pique l'uretère ou le bassinet, il s'écoule un liquide transparent en même temps que le rein s'affaisse et se flétrit ; la limite entre la corticale et la médullaire disparaît complètement. La surface de l'organe est lobulée; les petites dépressions correspondent à des saillies à l'intérieur de la poche (Berne-Lagarde).

Enfin, dans une **troisième phase, à partir de la fin du premier mois et pendant les mois suivants**, il surviendrait pour Straus et Germont une diminution de volume de plus en plus accusée de l'organe ; la substance du rein coiffe comme un capuchon le bassinet très fortement distendu, en même temps qu'il se fait autour de la tumeur une accumulation notable de tissu adipeux. La diminution tardive de volume de la poche, admise par bien des auteurs, survenant trois semaines après la ligature (Beer), est loin d'être démontrée. Albarran la met en doute. Kawasoye, après 309 jours de ligature, n'a pas constaté d'atrophie. Camossa et Verliac admettent que, jusqu'au 75e jour, la dilatation progresse; à partir de ce moment elle régresse plus vite au niveau du rein que du bassinet et de l'uretère ; au bout de trois mois, le rein est égal ou inférieur à la normale avec un gros bassinet et un uretère distendu ; cette évolution scléreuse rétractile serait secondaire pour ces auteurs à un processus infectieux surajouté.

La substance rénale est réduite à une coque presque transparente de 1 à 2 mm.

Legueu signale la possibilité d'occlusion secondaire d'une des poches ; la tumeur conserve alors son volume ; elle n'augmente plus parce que la tension y est élevée, mais la résorption y reste faible.

Lésions histologiques. — Les auteurs sont loin d'être d'accord sur les lésions histologiques constatées. Différents facteurs peuvent intervenir qui rendent délicate l'interprétation des résultats.

a) Beaucoup d'animaux présentent de la néphrite. Rathery, avait, il y a plus de vingt ans, insisté sur l'importance des néphrites spontanées du lapin et du chien. Le Count et Jackson ont étudié la néphrite spontanée du lapin.

(1) *Ann. mal. Org. génit.-urinaires*, 1894.

Il faut éviter de décrire comme résultant de l'acte expérimental des lésions existant avant toute intervention.

Berne-Lagarde (1), pour cette raison, a expérimenté sur le rat. Mais il n'est pas certain que les conclusions qu'il émet à la suite de ses expériences sur cet animal soient valables pour les autres animaux et pour l'homme, le rat se comportant souvent, au point de vue urinaire, d'une façon un peu spéciale. D'autre part, il est très rare, chez le chien et même chez l'homme, de constater un rein tout à fait normal.

b) L'infection vient souvent compliquer les résultats expérimentaux. Faut-il cependant admettre qu'elle joue un rôle aussi fréquent que le pensent Maugeais et Berne-Lagarde. Straus et Germont avaient à juste titre insisté sur l'importance qu'il y a à éviter l'infection.

Berne-Lagarde admet que la transformation fibreuse ou hyaline des glomérules, l'infiltration embryonnaire, les modifications conjonctives ou vasculaires sont « uniquement fonction d'infection ». La ligature aseptique de l'uretère n'amènerait que la distension des tubes par l'urine retenue, puis l'atrophie progressive et de plus en plus prononcée des épithéliums avec tassement du tissu conjonctif de l'organe ; il s'agirait de lésions mécaniques pures.

Nous pensons qu'une pareille conclusion ne correspond pas à la réalité des faits. La grande majorité des expérimentateurs ont noté des altérations du tissu conjonctif.

Berne-Lagarde parle lui-même d'un tassement de tissu conjonctif, et il admet que « la gangue fibreuse du rein est très apparente ; elle serait formée de fibrilles délicates entrelacées les unes avec les autres et limitant des mailles occupées par les cellules cubiques » provenant du reste de l'épithélium tubulaire transformé.

Est-on en droit de dire qu'il n'y a, comme le veut Berne-Lagarde, aucune modification du tissu conjonctif ?

Camossa et Verliac insistent sur ce fait qu'un rein ligaturé s'infecte très facilement. Ces auteurs estiment que l'infection explique d'une part les altérations des tubes contournés et, d'autre part, les lésions du rein opposé. Sans doute, nous mettons à part les processus nettement infectieux avec vastes îlots embryonnaires. Mais pourquoi ne pas admettre que le liquide renfermé dans la poche ne puisse causer un certain processus d'irritation aboutissant au développement du tissu conjonctif après avoir irrité et lésé l'épithélium glandulaire lui-même ? Ce processus surajouté viendrait compliquer les lésions d'ordre purement mécanique causées par l'oblitération de l'uretère ; il ne s'agirait pas là d'infection mais de processus toxique.

On peut, avec Straus et Germont, distinguer deux phases successives :

1° Phase d'ectasie. — Caractérisée par la dilatation des conduits urinifères avec aplatissement de leur épithélium depuis le glomérule jusqu'au tube collecteur. Ces lésions commencent par la branche large de l'anse de Henle et

(1) *Arch. urologiques Necker*, t. II, 1919.

les *tubes contournés*. Les tubes contournés et la branche large de l'anse de Henle sont bientôt revêtus par une couche continue de cellules aplaties, toute trace de striation a disparu. La lumière des tubes est tellement augmentée que « les coupes du rein malade offrent presque autant de vides que de pleins » (Straus et Germont).

Berne-Lagarde insiste sur les lésions *de la partie large de l'anse de Henle* et des canaux d'union : Le 1er jour on constate un aplatissement des cellules avec de la cytolyse périnucléaire, celle-ci s'accentue, les striations basales disparaissent le 2e jour, et on note dans les tubes contournés des cy-

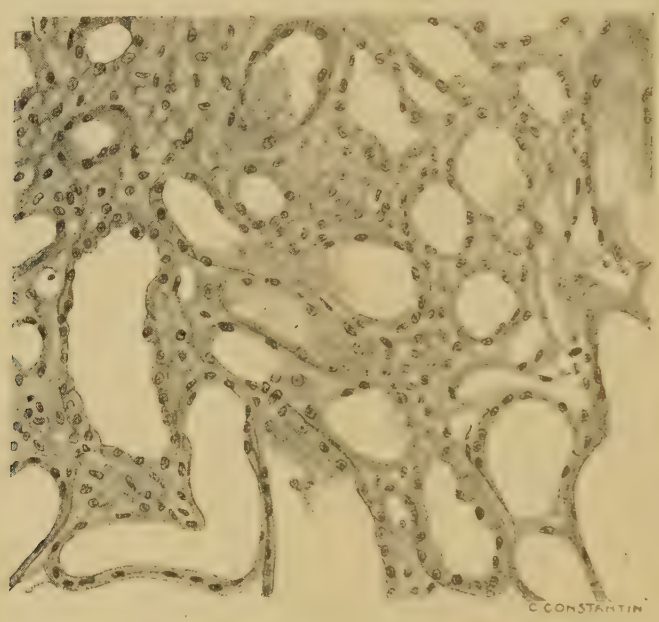


Fig. 31. — Ligature expérimentale de l'uretère chez le chien. 1er jour

lindres hyalins. Le 3e jour commence l'aplatissement des tubes de la partie large de l'anse de Henle. Dans les *tubes droits*, la lésion est identique, mais elle est moins précoce, moins marquée et surtout moins généralisée ; certains tubes ont conservé leur revêtement épithélial normal.

Dans les deux variétés de tubes, on constate des cylindres hyalins (Aufrecht, Posner, Straus et Germont) ; leur apparition est à leur apogée du 3e au 4e jour ; leur nombre diminue notablement ensuite.

Camossa et Verliac, contrairement aux autres auteurs, estiment que les tubes contournés sont intacts ; ils ne sont pour eux qu'exceptionnellement dilatés. Habituellement ils sont simplement comprimés, puis s'atrophient. Les seules lésions constantes seraient pour eux la congestion des capillaires glomérulaires, et la distension de la capsule glomérulaire ; elles sont précoces et généralisées ; les lésions des tubes excréteurs les accompagnent

presque toujours ; elles consistent surtout en dilatation de la cavité simplement.

Les *glomérules*, dans les premiers jours, sont peu modifiés, malgré l'ischémie initiale avec infiltration œdémateuse très rapide du rein (Straus et Germont). Bientôt ils s'anémient, se flétrissent, s'écartent considérablement de leurs capsules ; il n'existe pas de glomérulite ni de multiplication des noyaux tapissant la face interne de la capsule. Straus et Germont signalent la présence de nombreux noyaux colorés, probablement des leucocytes, siégeant le long des flexuosités du bouquet glomérulaire.

Les lésions sont donc exclusivement épithéliales.

Elles sont également *insulaires*, certains points paraissent au début moins altérés que d'autres (Berne-Lagarde). Hinman (1) signale également ce fait dans l'hydronéphrose expérimentale. Il s'agit là d'une loi très générale en anatomo-pathologie rénale et sur laquelle Rathery avait autrefois insisté.

2° Phase d'atrophie. — Quatre à cinq semaines après la ligature, l'aspect des lésions est tout différent. Les *capsules de Bowmann*, dilatées à l'extrême, ne renferment plus qu'un glomérule très atrophié, infiltré de leucocytes et accolé sur un point de la paroi ; celle-ci est du reste notablement épaissie. En d'autres points la capsule est étroitement appliquée sur le bouquet glomérulaire.

Berne-Lagarde admet que toute infiltration du bouquet glomérulaire et même toute endoglomérulite relève d'un processus infectieux surajouté.

Les tubescontournés comme les tubes droits se sont atrophiés ; leur calibre est rétréci à l'extrême et leur lumière a presque totalement disparu ; leur membrane propre est épaissie. Leur épithélium est uniforme ; c'est un revêtement de cellules aplaties.

Cette atrophie pour Hinman est due à la fois à une atrophie par pression et surtout à une atrophie par anémie progressive secondaire à cette pression.

S'agit-il là d'un simple tassement mécanique, comme le veut Berne-Lagarde, nous ne le croyons pas ; pourquoi tout développement de tissu conjonctif serait-il de nature infectieuse ? Pourquoi, après l'oblitération de l'artère, de la veine ou des deux vaisseaux, observons-nous toujours un processus conjonctif et n'en verrait-on pas un se développer, à la suite de l'oblitération de l'uretère ? La distinction que fait Berne-Lagarde entre la néphrite interstitielle et les lésions secondaires à l'oblitération urétérale est un peu théorique.

Le rôle de l'infection dans la genèse de certains troubles secondaires à la ligature de l'uretère est non douteux, nous ne le nions pas ; nous pensons qu'on a peut-être fait jouer à l'infection un rôle plus étendu et plus fréquent qu'il n'y a lieu de le faire.

Stewart et Barber, pour étudier le rôle de l'infection, mettaient un corps tranger infecté dans la vessie ; ils paralysaient l'uretère par dépouillement

(1) *IIe Congrès int. Urologie*, 1925.

et friction; ils voyaient alors se développer une hydronéphrose nette avec lésions infectieuses.

Gayet et Cavaillon, étudiant la possibilité d'exclure le rein dans certaines affections rénales, constataient qu'ils obtenaient après ligature de l'uretère une sclérose plus intense quand ils injectaient dans le bout supérieur de l'uretère des corps gras. L'atrophie rénale était plus complète sans distension du bassinet, lorsqu'ils pratiquaient la ligature en masse de tout le pédicule rénal.

Nous avons étudié cytologiquement le liquide de la poche hydronéphrotique et constaté à des moments variables, après la ligature, dans le liquide centrifugé quelques leucocytes renfermant des granulations présentant les réactions tinctoriales du parenchyme rénal.

II. — *RETENTISSEMENT PORTANT SUR LE REIN OPPOSÉ*

La rétention rénale unilatérale ne produit pas uniquement des lésions localisées à l'organe qui en est le siège ; elle retentit sur l'organisme, occasionnant d'une part des troubles fonctionnels, d'autre part de véritables lésions anatomiques. Nous avons étudié précédemment les troubles fonctionnels, nous allons exposer les lésions histologiques du rein opposé à la ligature.

Lésions du rein opposé à l'hydronéphrose. — **L'état du rein opposé à la tumeur hydronéphrosique** n'a été que fort peu étudié. Perl, Straus et Germont, Tuffier décrivent de l'hypertrophie compensatrice dans le rein sain. Bertensohn conclut d'un travail très documenté que « l'animal chez lequel on a lié un uretère *ne peut passer pour sain :* un tel organisme présente un état identique à un organisme atteint de néphrite diffuse ». Castaigne et Rathery, les premiers, montrèrent la fréquence et l'importance des lésions dans le rein opposé à la rétention rénale ; Ascoli et Figari ont un peu plus tard confirmé ces expériences, sans apporter du reste d'examens histologiques. Ces lésions ont été retrouvées chez l'homme et chez l'animal. Chez ce dernier, après ligature unilatérale de l'uretère on note constamment soit des lésions de cytolyse protoplasmique par îlots, si l'animal est sacrifié dans la première semaine, soit des altérations très nettes de néphrite chronique avec sclérose intertubulaire, si l'examen histologique est fait plus tardivement. Chez l'homme, Castaigne et Rathery ont pu relater plusieurs observations de malades jeunes suivis pendant longtemps, chez lesquels se développa une néphrite chronique dans le rein opposé à l'hydronéphrose, néphrite qui amena la mort par urémie, et qui put être constatée à l'autopsie; or, dans ces cas, on ne trouvait dans les antécédents de ces sujets jeunes aucune des causes ordinaires de néphrite interstitielle ; les urines de ces patients, observées avant la production de l'hydronéphrose, n'étaient pas albumineuses, et on est dès lors autorisé à rattacher la néphrite chronique à l'hydronéphrose elle-même.

Le **mécanisme de ces lésions** a été étudié par Castaigne et Rathery (1). On ne peut tout d'abord admettre, avec Ascoli et Figari, Anzilotti, que le rein se lèse par ce fait qu'il est obligé d'éliminer une bien plus grande quantité de matières toxiques; en effet, la simple néphrectomie ne produit jamais les altérations que l'on retrouve après la ligature de l'uretère. La théorie réflexe de Guyon, pas plus que la néphrite sympathique de Klippel et Pousson, ne donne une explication des faits. Seule la théorie *toxique* est celle qui, à notre avis, expliquerait le mieux les lésions constatées. Nous admettons donc que les lésions du rein opposé sont dues aux produits de désintégration des cellules épithéliales du rein traumatisé qui, mis en circulation dans l'organisme, ont une action nocive sur le congénère. Que les produits de désintégration des cellules rénales en cas d'hydronéphrose soient mis en circulation dans l'organisme, le fait ne semble pas douteux et l'on ne peut expliquer autrement comment un rein dont l'uretère est oblitéré peut, comme dans certains cas d'hydronéphrose, être réduit à une coque fibreuse. Le liquide contenu dans la poche hydronéphrosée renferme des leucocytes englobant des débris de cellules rénales, comme on peut facilement s'en rendre compte. De plus, le sérum d'un animal à qui on a pratiqué la ligature de l'uretère acquiert des propriétés néphrotoxiques très nettes et qu'on peut mettre en évidence *in vivo* par injection à l'animal ou bien même *in vitro* (Castaigne et Rathery). Nous conclurons donc que le rein hydronéphrosé est la source de production de néphrotoxines qui vont agir sur le rein du côté opposé, en sorte que l'affection, constituant un danger permanent pour le malade, cesse par là même d'être une lésion purement locale et réclame une thérapeutique énergique.

Maugeais a étudié à nouveau l'état du rein opposé; ses conclusions diffèrent de celles que nous avons émises.

Gosset, Pearce, Miss Sheldon Amos, Kawasoye n'ont trouvé aucune altération; Anzilotti signale des lésions fugaces, Scott des altérations minimes. Corbett note des altérations tardives apparaissant vers le 21e jour. Guyon et Albarran, Miss Sheldon Amos décrivent des lésions hépatiques.

Berne-Lagarde (2) conclut que les lésions du rein opposé n'existent qu'en cas d'hydronéphrose infectée. Camossa et Verliac n'admettent pas de lésions du rein opposé, sauf en cas d'infection surajoutée.

Nous ne saurions souscrire à des conclusions aussi absolues. Il est nécessaire, d'une part, d'observer les animaux pendant un temps suffisamment long; d'autre part, d'étudier les lésions avec des techniques cytologiques fines; la fixation au Van Gehuchten, excellente pour l'étude de la brosse, est insuffisante lorsqu'il s'agit de repérer les modifications fines de structure de la cellule rénale. Nous reviendrons sur ces faits au chapitre des néphrotoxines.

(1) *Soc. Biol.*, 21 décembre 1901; *Soc. méd.*, août 1902; *Soc. méd. hôp.*, décembre 1902.
(2) *Arch. mal. rein et org. génitaux*, 1er octobre 1922.

OBSTRUCTION COMPLÈTE ET PASSAGÈRE

Camossa et Verliac laissent les uretères oblitérés pendant 48 heures à 4 jours. Sur 4 animaux 2 présentent, 13 et 17 jours après, des reins et des uretères normaux.

Dans les 2 autres, les reins examinés 26 et 27 jours après ligature totale de 2 et 4 jours montrent des lésions nettes : les auteurs estiment qu'elles doivent être antérieures à l'expérience, mais qu'elles se sont accentuées au niveau du rein dont l'uretère a été lié, et ils concluent que la ligature complète temporaire de l'uretère n'a pas une innocuité absolue. Nous sommes de leur avis sur ce dernier point, et nous estimons que l'explication qu'ils donnent des lésions comme relevant d'altérations antérieures est bien hypothétique.

OBSTRUCTION INCOMPLÈTE

Camossa et Verliac l'ont réalisée au moyen de gros fil de lin.

Ils concluent :

a) **Ligature incomplète permanente.** — La ligature incomplète chez le chien ne paraît entraîner de lésions que très lentement, lésions mécaniques de dilatation au-dessus de l'obstacle. Quand ces lésions sont très accentuées, l'uretère a dû probablement s'oblitérer complètement, car la ligature incomplète a une tendance très marquée à se compléter.

Cette ligature est un point d'appel pour l'infection, la cytolyse rénale ne se produisant que dans ce dernier cas.

b) **Ligature incomplète d'une durée plus ou moins prolongée.** — Après 2 jours de ligature, on peut constater l'intégrité rénale, 12, 17, 22 jours après l'intervention.

Pour 4 jours de ligature, il n'y a 10, 15, 20 jours après, qu'une légère dilatation inconstante des cavités glomérulaires.

Pour 8 à 15 jours de ligature, il y a 35 à 40 jours après, des dilatations des anses grêles et des tubes excréteurs, les lésions ont tendance à s'améliorer mais incomplètement ; la tare rénale paraît devoir rester indélébile, il faudrait en juger à très longue échéance.

Nous devons reconnaître que Camossa et Verliac, tout en admettant que la ligature urétérale passagère ou incomplète ne doit déterminer comme la ligature complète que des lésions mécaniques, sont obligés de reconnaître l'existence de lésions indélébiles. Imbus de cette idée que la sclérose et la lésion protoplasmique des tubes sécréteurs sont toujours d'origine infectieuse, ils ne nous donnent en réalité aucune preuve de cette hypothèse qu'ils érigent un peu trop comme Maugeais et Berne-Lagarde, à l'état de dogme intangible. Nous ne partageons pas leurs idées et nous avouons que leurs expériences n'apportent aucune preuve convaincante satisfaisante en faveur de leur hypothèse.

LIGATURE BILATÉRALE DES URETÈRES

La ligature bilatérale des uretères détermine l'éclosion d'accidents mortels à très brève échéance. La survie des animaux est assez variable, elle peut atteindre 3 jours, rarement plus.

On constate une élévation notable de l'azotémie.

Bierry, Rathery et Bordet ont étudié comparativement les variations de l'urée, de la glycémie sucre libre, de la glycémie sucre protéidique et de N des protéines totales (1).

	Plasma artériel pour 1.000 cmc. d'eau.			
	Urée.	Sucre libre.	Sucre. protéidique	N des protéines totales.
Chien IV :	—	—	—	—
Avant ligature des uretères .	0 gr. 54	1 gr. 33	1 gr. 46	9 gr. 72
30 heures après ligature . .	1 gr. 96	1 gr. 07	1 gr. 85	8 gr. 28
Chien VI :				
Avant ligature	0 gr. 56	1 gr. 03	1 gr. 12	9 gr. 62
24 heures après	3 gr. 38	1 gr. 23	1 gr. 82	—
48 heures après	3 gr. 70	1 gr. 33	2 gr. 04	—
3 jours après	4 gr. 46	1 gr. 42	2 gr. 07	9 gr. 55

Brodin signale une expérience de ligature d'uretère avec examen au bout de 24 heures, il constate une augmentation de l'azote total uréique sans modification de l'azote résiduel.

A la suite de la suppression brusque, chez le chien, de l'excrétion urinaire ne permettant une survie que de 2 ou 3 jours, l'élévation du taux du sucre protéidique dans le plasma sanguin est, parallèlement à celle du taux de l'urée, moins rapide et moins intense. Jamais les auteurs n'ont observé, chez les animaux, des chiffres de sucre protéidique comparables à ceux qu'ils ont signalé chez les brightiques, chiffres pouvant dépasser trois fois celui du sucre protéidique rencontré chez l'homme normal.

Ceci vient à l'appui de cette idée, que si l'azotémie est le témoin d'une élimination rénale défectueuse, comme l'a montré Widal, l'hyperprotéidoglycémie est bien le stigmate plasmatique qui révèle un trouble progressivement amené et profond du métabolisme.

Cette hyperprotéidoglycémie ne serait due ni à une augmentation du taux global des albumines ni à des proportions anormales entre les deux grandes variétés d'albumine du sérum : sérum et globuline (Desgrez, Bierry, Rathery, Bordet).

Camossa et Verliac ont étudié les lésions histologiques. Ils concluent que la ligature complète définitive des deux uretères ne produit pas dans chacun des reins des lésions superposables à celles que produit dans un rein la ligature complète définitive de son uretère. Dans deux expériences sur trois, les uretères ont été liés près de leur origine et les reins ne présentaient pas

(1) *Acad. Sc.*, 3 avril 1922.

d'augmentation de volume, le seul cas où il y ait eu dilatation est celui où les uretères ont été liés au ras de la vessie. Les reins ne présentent pas de lésions sérieuses 3 jours après la ligature; cette intégrité rénale coïncide avec une infiltration séreuse autour du rein et du bassinet. Dans un cas les lésions histologiques sont intenses sans qu'on puisse faire intervenir l'infection. Les auteurs ne tirent aucune conclusion du reste de ces expériences trop peu nombreuses et contradictoires.

Les auteurs ont constaté, dans un cas où un des deux reins avait eu son uretère ligaturé et sectionné et son autre uretère avec ligature incomplète qui se compléta ensuite, des lésions extrêmement intenses dans le seul rein à uretère sectionné.

Achard et Lœper ont étudié les modifications du taux de NaCl sanguin après la ligature bilatérale des deux uretères. Ils injectent une solution concentrée de NaCl, immédiatement après la ligature; ils constatent que très rapidement le taux de NaCl du sang redevient normal. Si on supprime alors la ligature, la sécrétion de l'urine reprenant, le NaCl injecté s'élimine. Si au lieu de supprimer la ligature des uretères, on la maintient, on voit le taux du NaCl sanguin devenir à peu près normal, tandis que les autres molécules de cristalloïdes, notamment l'urée, montent progressivement. La perte de poids de l'animal à jeun restait moindre que celle d'un témoin également à jeun dont les reins étaient intacts; il s'emmagasine donc du NaCl dans les tissus avec production d'œdème (œdème histologique).

Camossa et Verliac ont étudié les effets de la ligature incomplète des deux uretères. On constate une dilatation des tubes excréteurs qui s'installe lentement. Après 2 jours de ligature, les reins examinés 4 à 30 jours après ne montrent plus de lésions; après 4, 5 et 8 jours de ligature, ils présentent des lésions même après la levée de l'obstacle; elles ont tendance à régresser, mais après 16 jours de ligature elles semblent persister avec un début de sclérose périvasculaire.

II

OBLITÉRATION PARTIELLE ET LIGATURE DE L'ARTÈRE RÉNALE

Nous étudierons successivement :

1° Les troubles de la sécrétion urinaire relatifs à l'oblitération;

2° Les altérations du rein ligaturé;

3° Les altérations du rein opposé à la ligature.

I. — TROUBLES DE LA SÉCRÉTION URINAIRE

Obstruction incomplète. — Hermann en 1862 agit sur la seule artère rénale en la comprimant; en réduisant l'apport sanguin, il diminue la sécré-

tion d'urine. Marshall et Crane rapportent les troubles constatés à une privation d'oxygène. La sécrétion urinaire n'est pas seulement diminuée mais modifiée. Cushny constate une diminution dans l'excrétion de NaCl, de l'eau; les sulfates sont diminués mais beaucoup moins.

Pour Marshall et Kolls, la compression d'une artère rénale amène une diminution de la sécrétion des chlorures beaucoup plus marquée que celle des sulfates, parce que la sécrétion chlorurée résulte d'un acte passif du rein (origine circulatoire), tandis que la sécrétion des sulfates est sous la dépendance d'un processus actif du rein.

	Urine en gr.	NaCl en gr.	Sulfates en gr.
Côté normal	9,5	0,038	0,103
— comprimé	2,5	0,005	0,035

Occlusion complète. — Une compression temporaire de l'artère rénale suffit à empêcher toute sécrétion pendant un temps très long; après 37 minutes de compression, la sécrétion rénale ne s'était plus rétablie 1 h. 45 après la levée de cette compression; dans un autre cas, une compression de 11 minutes conduit à la même absence de sécrétion après 2 h. 20, époque à laquelle le chien est sacrifié. Le dispositif expérimental était tel qu'aucun traumatisme ne survenait; un fil avait été passé sous l'artère rénale, puis le ventre refermé, on avait étudié le mode de sécrétion urinaire pendant un temps assez long; brusquement on tirait sur le fil et on comprimait l'artère, puis en relâchant le fil, on faisait cesser la compression.

Chez un autre chien, la sécrétion réapparaît 24 minutes après la levée de la compression qui a duré 35 minutes; voici les différences de sécrétion constatées.

Chien Del:

	Rein droit.				Rein gauche.		
	Temps.	Volume.	NaCl. p. 1000	Urée. p. 1000	Volume.	NaCl p. 1000	Urée. p. 1000
Avant	»	0,064	0,22	40,8	0,05	0,44	32,9
Comp. art. rénale gauche	35′	0,088	0,32	46,6			
Après enlèv^t de ligature . . .	»	0,094	0,35	49,5	0,024	0,91	28,5

Au niveau du rein qui a été ligaturé, le NaCl était plus concentré, l'urée moins concentrée qu'avant la pose de la ligature, le volume d'urine était plus faible.

Cushny note également que lorsqu'on comprime l'artère rénale pendant 30 secondes, la sécrétion de l'urine ne reprend que lentement; comme nous, il a pu obtenir des cas où la reprise de la sécrétion ne se produisait qu'après plus d'une heure; l'urine renfermerait des protéines en abondance; mais cette albuminurie ne durerait que quelques heures; en examinant le rein, Seelig retrouve de l'albumine dans l'espace capsulaire seul.

ACTION DE TROUBLES CIRCULATOIRES UNILATÉRAUX SUR LA SÉCRÉTION DE L'AUTRE REIN

Nous avons étudié comparativement la sécrétion des deux reins au cours des ligatures temporaires de l'artère.

Sous l'influence d'une compression prolongée de l'artère rénale d'un côté, on constate souvent de l'autre côté une réduction de la sécrétion aqueuse avec un abaissement du taux de concentration des chlorures et une élévation du taux de concentration de l'urée. Parfois la sécrétion du rein opposé cesse au moment de la ligature temporaire de l'autre rein. Après 11 minutes de ligature, la sécrétion ne reprend dans le rein sain que 37 minutes après, le fait est du reste exceptionnel.

Rein droit.	Volume pour 1′ —	NaCl p. 1000 —	Urée p. 1000 —
Avant compression artère gauche. . . .	2,13	1,75	1,53
Pendant compression artère gauche . . .	1	0,58	2,87
	0,32	0,55	5,39
	0,21	0,83	7,33
	0,15	0,29	6,57

Rein droit.	Volume pour 1′ —	NaCl p. 1000 —	Urée p. 1000 —
Avant compression artère gauche. . . .	0,16	2,92	3,86
Pendant compression	0,13	0,44	12,63
Après compression.	0,15	0,27	17,46
	0,17	0,18	23,20

La concentration uréique peut être considérable; quelques-unes de ces modifications constatées persistent parfois un certain temps après la levée de la compression, dans la dernière expérience le volume était remonté, mais la baisse de la concentration de NaCl et l'augmentation de la concentration uréique restaient accentuées.

On pourrait objecter à ces expériences, que la ligature de l'artère rénale n'a rien fait, et que les modifications constatées tiennent à la marche habituelle de la diurèse secondaire aux injections de sérum glucosé hypertonique (1). Nous pouvons répondre que la marche des deux phénomènes n'est pas identique, comme nous avons pu nous en rendre compte; d'autre part, il serait remarquable de voir chaque fois l'effet de la ligature coïncider avec des modifications de sécrétion sans pouvoir penser qu'elles ont une influence sur elle.

Nous signalerons l'expérience suivante qui montre après une assez longue période d'examen des modifications brusques à la suite de la ligature.

(1) Ces injections étant pratiquées avant le début des expériences.

Chien S :	Volume pour 1 minute.	NaCl p. 1000	Urée p. 1000
Inject. sérum glucosé. . . .	0,133	0,49	2,66
	0,163	0,21	2,20
	0,185	0,29	2,68
Ligature artérielle rénale de l'autre rein	0,127	0,44	3,46

Cette ligature a amené ici surtout une élévation de la concentration uréique. Il est des cas où nous obtenons des effets inverses : diminution de la concentration de l'urée, augmentation de celle des chlorures.

Le chien suivant n'avait reçu antérieurement aucune injection. Le volume urinaire est augmenté après la ligature artérielle du rein opposé.

Chien J :			
Avant	0,13	0,39	6,31
Après	0,15	0,88	6,13
	0,14	0,88	5
	0,18	0,68	3,60

Chez d'autres chiens enfin, il existe une augmentation de la sécrétion aqueuse, une diminution de la concentration à la fois pour NaCl et pour l'urée :

Chien Fl :			
Avant	0,09	0,44	27,88
Après	0,06	0,42	9,06
	0,12	0,15	5,13
	0,12	0,15	5,20
	0,12	0,17	5,75

Les conclusions à tirer de ces expériences sont les suivantes :

Un arrêt circulatoire portant sur un rein retentit sur l'autre rein, qu'il soit ou non en état de polyurie provoquée. Cette influence se traduit d'une façon très diverse, et il serait inexact de décrire un type particulier de sécrétion. Il est difficile de donner une explication du phénomène. Mais ce dernier présente un très grand intérêt au point de vue de la physiologie pathologique. Un trouble dans l'irrigation d'un des deux reins retentit sur l'autre rein, non seulement en modifiant quantitativement mais encore qualitativement la sécrétion urinaire.

II. — LÉSIONS DU REIN, SIÈGE DE LA LIGATURE ARTÉRIELLE

La ligature de l'artère rénale fut tentée la première fois par Schultz, en 1851 ; il notait une régression des éléments nobles du rein.

Blessig, en 1859, constatait dès les premiers jours après la ligature, une hyperémie veineuse, avec parfois des hémorragies ; Talma en 1880, Maron en 1885, Alessandri en 1899, Grani notent également un stade d'hyperémie,

précédant celui d'anémie. Grawitz, Israël, décrivent les lésions constatées. Kuster signale les altérations secondaires à la ligature d'une seule branche ; Schmaus et Albrecht en 1895 insistent sur la précocité des lésions épithéliales. Falci, Martha, Turk donnent une description détaillée des lésions cellulaires. Ignatowsky en 1905 constate que cette ligature donne lieu à des phénomènes d'intoxication due au passage dans la circulation de produits provenant du rein sphacélé. Castaigne et Rathery recherchent l'influence du rein lésé sur le rein du côté opposé. Jungano étudie les lésions du rein du côté ligaturé et admet l'existence de troubles généraux.

Les artères du rein étant terminales (Hyrtl, Gérard, Destot et Legueu), il existe une certaine indépendance circulatoire entre les différents segments du rein. Grégoire admet qu'il existe une artère pour chacune des faces et une pour chacun des pôles. L'artère rénale se divise souvent précocement, en sorte qu'il est facile de ligaturer une seule des branches. On voit alors se produire un infarctus localisé au territoire ligaturé, la circulation anastomotique étant insuffisante pour empêcher celui-ci de se former.

Lésions macroscopiques. — On constate après la ligature un stade de *congestion* qui a été retrouvé par presque tous les auteurs en même temps que le rein augmente de volume. Très rapidement ensuite survient de l'ischémie, le rein devient violet sombre, les parties irriguées restant rose vif. On voit se constituer à la périphérie de l'infarctus une zone blanchâtre, puis une zone congestive. Le rein s'atrophie et souvent, mais non toujours, il existe une calcification nette : très abondante chez le lapin au 4e mois, elle est inconstante le 1er, 2e et 3e mois. Le rein est réduit à un petit haricot ; la coupe de l'organe permet de retrouver l'aspect macroscopique en miniature du rein normal.

Chez le chat, Alessandri constate un processus de dégénérescence rapide. Chez le chien ce processus est plus lent, il existerait pour Alessandri une régénération partielle, pouvant peut-être aller pour lui jusqu'à la *restitutio ad integrum*. Jungano, étant donné l'intensité et la précocité du processus dégénératif, n'admet pas de *restitutio ad integrum;* Vastarini et Crési notent qu'il n'existe pas, comme on le croyait autrefois, d'anastomose artério-veineuse.

Lésions histologiques. — a) *Lésions épithéliales.* — Les tubes contournés sont de beaucoup les plus altérés, les tubes droits et collecteurs sont moins lésés au début. Martha Turk, en utilisant la coloration vitale (bleu de toluidine, carmin lithiné), a pu étudier les altérations fines et précoces en comparant l'aspect des tubes avec ceux du rein non ligaturé (une injection intraveineuse de la solution colorante était faite avant la pose de la ligature).

M. Turk constate qu'après 2 heures d'arrêt de la circulation, on ne constate pas de modifications histologiques, celles-ci ne se produiraient qu'au moment où on rétablit la circulation.

Hubner avait de son côté insisté sur ce fait que les lésions sont moins intenses immédiatement à la levée de la ligature que 8 à 10 jours après. Pour

lui, une interruption de 10 à 30 minutes ne déterminerait que des lésions peu marquées; mais ces lésions ne régressent que lentement ; 3 mois après, on constate encore des hémorragies.

Pour M. Turk, au bout de 8 à 9 heures d'arrêt circulatoire, il existe un gonflement du protoplasma; les bâtonnets disparaissent, les granulations se raréfient, les noyaux dégénèrent, mais il semble que le protoplasma se lèse avant les noyaux; ce sont les tubes contournés qui sont les premiers atteints, puis les tubes droits; les glomérules sont les plus résistants. Au bout de 120 heures d'arrêt circulatoire, tous les noyaux ont disparu.

Martha Turk insiste sur ce fait, que malgré l'arrêt de la circulation, il y a une coloration diffuse de l'organe s'expliquant par l'existence d'un courant de diffusion.

Litten et Armanni suppriment la circulation pendant 2 heures, puis la rétablissent et examinent l'organe 24 heures après; il existe des lésions épithéliales qui pour Jatta seraient réparables.

Wielzeniwski a étudié chez les lapins les effets de la ligature temporaire et aurait constaté des lésions nettes.

Les tubes contournés se remplissent de cylindres. Les lésions sont moins intenses à la base des pyramides, car il existe là une circulation complémentaire; de même, juste au niveau de la capsule du rein, les altérations se présentent sous la forme d'une bande prenant intensément les colorants à égale distance entre la périphérie et la base des pyramides.

Fischler note la dégénérescence graisseuse à la périphérie de l'infarctus ; elle fait complètement défaut au centre.

Tissu conjonctif. — Tous les auteurs notent l'existence d'une prolifération conjonctive. Pour Maron elle débuterait le 3e jour et proviendrait du bassinet et de l'uretère, des vaisseaux situés à la base des pyramides et enfin de la gaine des gros vaisseaux.

Cette prolifération conjonctive est-elle ou non d'origine infectieuse? Giani insiste sur ce fait qu'en cas de blessure du rein, il vaut mieux enlever l'organe que de ligaturer le tronc artériel, car le tissu rénal ischémié s'infecterait facilement; Jungano est du même avis.

En opérant sur des branches de l'artère rénale, Ambard et Papin notent la résorption du tissu nécrosé au bout de 25 à 40 jours. Ambard et Papin auraient pu garder un animal en vie pendant 1 an et demi après avoir ligaturé une partie des artères d'un rein et néphrectomisé l'autre. Cette ligature correspondrait pour eux à la simple exérèse d'une partie du rein.

III. — LÉSIONS DU REIN OPPOSÉ

Ignatowsky, Jungano admettent la résorption possible de produits toxiques pouvant déterminer des troubles graves.

Jonnesco décrit des altérations de cytolyse dans le rein opposé au niveau des tubes contournés et de la branche ascendante de Henle; mais il admet

que ces modifications traduisent des phénomènes d'hyperfonctionnement. Il est difficile de comprendre que ces phénomènes d'hyperfonctionnement se manifestent par des altérations cellulaires. Aussi la conclusion de Jonnesco que les lésions du rein opposé traduisent un état d'hyperfonctionnement et non une action des néphrotoxines est très discutable.

Ambard et Papin, par l'étude des concentrations maxima, notent que le rein restant, s'il est altéré ne l'est que fort peu et cette altération ne dépasserait pas pour eux 10 à 12 jours.

Castaigne et Rathery notent l'existence de lésions dans le rein du côté opposé. Ils expliquent ces altérations par la mise en circulation de néphrotoxines.

OBLITÉRATION PARTIELLE ET LIGATURE DE LA VEINE RÉNALE

Les effets de l'oblitération de la veine rénale sont assez différents de ceux causés par celle de l'artère.

Alessandri admet que cette ligature n'est pas incompatible avec la vie et qu'on peut obtenir une *restitutio ad integrum* complète. Chez le chien, après 88 jours de ligature unilatérale, il aurait pratiqué une néphrectomie du rein sain et l'animal aurait survécu. Pour lui, 3 mois après la ligature, le rein aurait recouvré ses fonctions.

Chez le chat, il n'aurait pas obtenu ce résultat. Grani admet que la *restitutio ad integrum* est possible. Jungano, au contraire, considère celle-ci comme douteuse; en dehors des accidents immédiats, on constate parfois des accidents tardifs de mort brusque survenant sans raison apparente.

Un pincement temporaire de la veine est souvent préjudiciable ; on a constaté, en effet, que l'oblitération momentanée de la veine au cours d'une transplantation suffisait pour déterminer dans le rein des lésions nettes.

Crispino et Laudet, à la suite de thrombose de la veine rénale, ont vu se produire une circulation de compensation. Le fait est inconstant et n'a pas été retrouvé par Hutinel.

Frouin et Chirié, à la suite de la ligature temporaire (10 minutes) de la veine rénale constataient parfois, 30 minutes à 1 heure et demie après la levée de la ligature, des crises épileptiques se terminant par la mort dans les 40 heures. Frouin, Mayer, Rathery (1), Carrel, n'ont pu reproduire ces phénomènes.

On a constaté des lésions hépatiques et l'incoagulabilité du sang (Chirié et A. Mayer).

Nous conclurons que l'oblitération de la veine rénale est dans son ensemble moins grave que celle de l'artère. Il peut exister des cas où une circulation collatérale se reforme. Cependant Jungano estime que lorsqu'il

(1) *Soc. Biol.*, 1913.

existe une blessure de la veine rénale, il vaut mieux pratiquer la néphrectomie.

Alessandri est d'avis opposé. Cioffi, Pieri, Fiori admettent qu'après la ligature de la veine rénale, on pourrait voir des accidents relevant de la secrétion de néphrotoxines. Nous étudierons successivement :

1° Les troubles de la sécrétion rénale;

2° Les lésions du rein dont la veine est ligaturée.

A. — *MODIFICATIONS DE LA SÉCRÉTION URINAIRE*

Lorsqu'on met obstacle à la circulation veineuse, la pression dans les capillaires glomérulaires s'élève; il y a augmentation de pression sans augmentation dans la masse du liquide traversant le rein.

Goll (1), Paneth (2), de Souza (3) constatent qu'à la suite de l'obstruction de la veine rénale, la sécrétion diminue, l'urine renferme de l'albumine et du sang, l'excrétion de l'iodure est prolongée. Rowntree, Fitz et Geraghty (4) maintenant pendant plusieurs semaines une obstruction veineuse partielle, notent une légère augmentation de la sécrétion; la sécrétion de la phtaléine est la dernière touchée et indiquerait une altération profonde du fonctionnement rénal; la congestion passive du rein amène des troubles dans l'apport d'O; la capsule devient perméable à l'O. De plus, le filtrat étant diminué, les corps à seuil tendent à diminuer, car ils sont mieux réabsorbés; par contre, les corps sans seuil s'élèvent.

Lecorché et Talamon, Lépine, chez l'homme ont constaté, après oblitération partielle de la veine, de l'albuminurie.

Sur des reins en perfusion, Ludwig, Sollmann, contrairement à Kobbert, notent que la compression veineuse amène toujours une diminution de l'excrétion d'urine par l'uretère.

Ludwig explique cet arrêt de la sécrétion par la dilatation des capillaires et secondairement par le rétrécissement mécanique du volume des tubes collecteurs.

Sollmann ajoute à ce facteur une distension mécanique des glomérules qui remplissent toute la capsule de Bowmann et réduisent ainsi la surface filtrante.

Paneth fit cette constatation intéressante que si la compression veineuse est de courte durée, la sécrétion urinaire diminue, mais l'injection intra-veineuse de nitrate de soude à ce moment détermine cependant une diurèse marquée (même si la pression artérielle est maintenue inchangée par l'injection simultanée de chloral). Paneth en tire cette conclusion que la diurèse saline n'est pas entravée par la congestion passive par obstruction veineuse.

(1) *Zeitsch. f. rat. med.*, 1854.
(2) *Journ. of physiol.*, 1905.
(3) *Pflugers' archiv f. d. ges. physiol.*, 1886.
(4) *Arch. of int. med.*, 1913.

B. — *LÉSIONS DU REIN DONT LA VEINE EST LIGATURÉE*

Frerichs, Robinson, Meyer, Munk, Erythropoulos ont sacrifié leurs animaux le 4e jour, Singer le 7e jour. Buchwald et Litten, en opérant sur le lapin et le chien, ont fait vivre leurs animaux 8 semaines.

Alessandri, Giani et Jungano ont fait des études d'ensemble concernant les lésions constatées.

Lésions macroscopiques. — Il se produit tout d'abord une augmentation de volume considérable de l'organe qui devient dur et rouge, cette augmentation est souvent au maximum le 2e et le 3e jour, parfois le volume de l'organe croît jusqu'au 6e jour. Puis il diminue, une circulation complémentaire se forme, qui le plus souvent serait insuffisante; cette absence de circulation proviendrait en grande partie pour Jungano du fait qu'il se produit ordinairement une thrombose de l'artère rénale et qu'il n'y a plus de *vis a tergo.*

Chez le lapin, 4 mois après la ligature, on constate une calcification de l'épithélium des tubes contournés, Jungano signale même, près de la zone papillaire, une petite zone de tissu ostéoïde.

Lésions histologiques. — 1° *Lésions épithéliales.* — Les lésions prédominent au niveau de l'épithélium des tubes contournés, on constate une nécrose de l'épithélium avec cylindres hématiques. Les tubes collecteurs sont remplis de cylindres. On a trouvé parfois dans les lésions anciennes de la dégénérescence graisseuse et des dépôts calcaires. Ces modifications sont nettement insulaires; il existe quelques îlots de tubes à peine altérés, même dans les cas anciens; beaucoup de tubes contournés ont, par contre, leur épithélium transformé (épithélium aplati).

Les tubes droits sont beaucoup moins lésés ; beaucoup présentent cependant un détachement en masse de leur revêtement épithélial.

Quant aux glomérules, ils résistent beaucoup plus longtemps.

2° *Lésions conjonctives.* — On constate au début des œdèmes, des hémorragies : infarctus hémorragique.

On note à la longue une néoformation nette de tissu conjonctif.

Dans les obstructions temporaires (48 minutes à 6 jours), Frouin, Mayer et Rathery constatent au niveau du rein des lésions insulaires de cytolyse tubulaire, ordinairement réparables en 8 à 15 jours; de même, il existerait des lésions très nettes de cytolyse hépatique ordinairement réparables.

LIGATURE DE L'ARTÈRE ET DE LA VEINE RÉNALE

La ligature simultanée de l'artère et de la veine rénale a été étudiée par Blessig en 1859. Talma et Nerva, Litten, Kuster, Aievoli, Bobroff, Jatta, Grani, Morel, Papin et Verliac ont publié des travaux à ce sujet. Nous citerons surtout ceux d'Alessandri et Jungano.

Au bout de 24 heures, on constate une nécrose complète de l'épithélium, particulièrement de celui des tubes contournés qui sont les premiers atteints, puis vient l'anse de Henle, le glomérule et enfin le plus tardivement les tubes droits et collecteurs.

Dès le 6e jour on note un processus inflammatoire partant des vaisseaux de l'écorce et des espaces intertubulaires. Alessandri insiste sur l'importance de cette néoformation conjonctive qui englobe le tissu rénal détruit et limite ainsi les phénomènes de résorption.

Au 32e jour on constate un processus de néoformation conjonctive très avancé.

Sacerdotti et Frattini, Bart et Valan ont noté un processus de néoformation osseuse au niveau de l'épithélium de la papille 3 mois après la ligature. Ces formations osseuses ont été retrouvées par Donati et Martini, Poscharisky, Lick, Maximow. Maccabrini les signale au bout de 30 jours. Ce processus serait indépendant des dépôts calcaires si fréquents, se formant dans les tubes contournés altérés. Jungano signale ces derniers dès le 14e jour.

TRANSPLANTATION DES REINS. DÉCAPSULATION RÉNALE. HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET REGÉNÉRATION RÉNALE.

Ullmann (1), en 1902, rapporte le premier cas de transplantation du rein au niveau du cou ; il constata que la sécrétion urinaire se produisait. La survie fut de 5 jours ; il transplanta un rein de chien à un autre chien et un rein de chien à une chèvre. L'auteur ne donne aucun examen de l'urine sécrétée et ne note pas les résultats éloignés.

En 1905, Floresco (2) tente plusieurs essais de transplantation ; la survie fut de 12 jours.

Lubarsch et Alessandri incluent sans résultat des morceaux de rein dans la rate et les ganglions.

Stich, en 1907, transplanta le rein sur les vaisseaux iliaques avec implantation de l'uretère dans la vessie : Zaayer, en 1908, fit la même opération et obtint comme l'auteur précédent un succès.

Carrel (3), dans une série de travaux seul ou avec Guthrie, réussit à transplanter un rein conservé 30 minutes dans la solution de Locke ; il enleva l'autre rein 13 jours après ; 13 mois après, l'animal mit bas. Le rein transplanté était histologiquement normal. En 1908 il enleva d'un bloc les deux reins d'un chat avec un segment de l'aorte et de la veine cave, les deux uretères et le segment vésical d'abouchement des uretères, il réimplanta le tout à un autre chat.

Sur 14 opérés, il eut 9 survies d'un mois. En 1908, après néphrectomie double chez un chien, il regreffa un rein à ce chien : il obtint une survie d'un an.

Lobenhoffer greffa le rein sur les vaisseaux spléniques et enleva l'autre rein. Il obtint 5 succès.

(1) *Wiener Klin. Woch.*, 1902 ; *C. R. Soc. méd.*, Vienne, 1902.
(2) *J. Phys. et Path. gén.*, 1901.
(3) *Soc. biol.*, 1905-1906 ; *The Journ. of exp. med.*, 1908 ; *Arch. f. Klin. chir.*, 1909.

Jaboulay tenta deux fois chez l'homme au pli du coude la greffe d'un rein de chèvre, puis d'un rein de mouton; il eut deux échecs.

Borst et Enderlen transplantèrent à un chien un de ses propres reins sur les vaisseaux spléniques avec implantation vésicale de l'uretère : ils obtinrent 100 jours de survie; ils échouèrent en tentant de transplanter le rein chez des animaux de même espèce.

Unger, en 1910, greffa au singe les reins d'un enfant mort-né et à l'homme les reins d'un singe; la survie fut de 18 à 30 heures.

Villard et Tavernier (1) transplantèrent directement le rein, en n'utilisant pas la technique de Carrel qui préparait auparavant le rein avec du sérum artificiel ; ils mirent une simple pince sur les vaisseaux rénaux avant la résection; l'interruption circulatoire doit être la plus courte possible; ils ont pu cependant la porter à 1 h. 30 ; ils obtinrent les résultats suivants :

a) *Transplantation à un animal d'un de ses propres reins,* l'uretère étant abouché à la peau.

L'interruption de la circulation dure 1 heure et demie.

Le rétablissement de la circulation est parfait, mais l'urine renferme de l'albumine. Après 56 jours, l'urine ne renferme plus d'albumine mais reste pauvre en urée.

b) *Transplantation à un animal du rein d'un animal de même espèce.*

Ils greffent le rein sur les vaisseaux iliaques, et abouchent l'uretère dans la vessie. L'intervention dans deux cas dure 1 h. 10 et 45 minutes; un des animaux survit au bout de 13 jours, le deuxième mourut.

c) *Transplantation à un animal d'un rein d'espèce différente.*

Ils greffent le rein de chat au niveau des vaisseaux fémoraux d'un chien; les reins sont enlevés en bloc avec un segment de la veine cave et le bas-fond vésical; ce dernier est suturé à la peau. L'interruption de la circulation dure 1 h. 30.

Dans leurs 3 cas, ils n'obtinrent aucune sécrétion. Après 20 jours, on constate des lésions histologiques très intenses; quelques îlots de tubes sont seuls reconnaissables.

Abramovici opère ses chiens très rapidement; le rein ne reste exclu de la circulation que pendant 15 minutes. Ses résultats peuvent être ainsi résumés :

Homotransplantation, de chien à chien.

Unilatérale : une survie de 60 jours, une autre de 56, une autre de 41; la fonction sécrétoire se rétablit au bout de quelques heures.

Bilatérale : a) sur 5 animaux opérés en deux temps avec un assez long espace de temps intercalaire (4 mois), il obtint 2 survies de 44 et de 58 jours ; *b)* en opérant avec les deux reins prélevés à la fois en bloc il obtint une survie de 71 jours.

Hétérotransplantation. — Le rein provenant d'un autre animal (chat à chien). Il opéra les deux reins à la fois, il obtint 2 survies de 29 et de 58 jours avec une sécrétion urinaire d'aspect normal.

(1) *Presse méd.*, 1910.

Homotransplantation avec conservation du rein in vitro. — Il conserve le rein enlevé un temps variable avant d'opérer.

a) Si le temps écoulé ne dépasse pas 12 heures, on peut réussir la greffe (survie de 14 jours);

b) Si le temps écoulé dépasse 12 heures, la greffe ne réussit pas.

Abramovici conclut que l'homotransplantation doit réussir, que l'hétérotransplantation n'est pas impossible.

Malheureusement, l'étude qu'Abramovici donne des altérations rénales est très succincte, et il ne fournit aucune indication détaillée concernant l'analyse de l'urine sécrétée.

Dederer rapporte un cas d'autotransplantation d'un rein dans le cou d'un chien; deux semaines après il enlève l'autre rein; le chien vécut 4 mois et mourut d'hydronéphrose ; l'urine sécrétée était claire, alcaline, renfermait un peu d'albumine et quelques hématies, la quantité de phosphates était triplée.

Conclusion. — *La transplantation du rein se heurte aux difficultés expérimentales suivantes :*

a) L'abouchement de l'uretère ne doit pas être fait à la peau, on voit dans ce cas survenir de l'hydronéphrose (hypertrophie de l'uretère) et surtout de l'infection vésicale. Ainsi la transplantation au cou doit être rejetée;

b) La transplantation ne peut se faire à l'iliaque externe à cause de ses dimensions; les *meilleures transplantations sont celles sur les vaisseaux spléniques et les vaisseaux rénaux;*

c) La transplantation en masse est excellente, mais elle est très mutilante et provoque un gros shock;

d) Il n'y aurait qu'inconvénient à perfuser le rein avec une solution de sérum physiologique comme le fait Carrel avant de le greffer; ce lavage du rein, Carnot et Rathery l'ont noté lors de leurs expériences de perfusion, lèse profondément l'organe. Guthrie, en perfusant le rein d'animaux vivants avec une solution de Locke ou de Ringer, note la mort des animaux en quelques jours, ou quelques mois, avec des phénomènes d'urémie ; la seule interruption temporaire de la circulation ne produit pas le même effet. Billard et Tavernier insistent justement sur ce fait.

Les résultats obtenus peuvent être classés de la façon suivante :

Autotransplantation. — L'autotransplantation a donné plusieurs succès. Borst et Enderlen ont obtenu une survie de 100 jours. Carrel put obtenir une survie très prolongée: 13 mois après l'ablation de l'autre rein ; Dederer eut une survie de 4 mois après ablation de l'autre rein : Lobenhoffer, qui a obtenu également des succès, fait remarquer que le rein transplanté a des fonctions normales (lactose, phlorizine). Il conclut que le rein possède en lui-même un système nerveux autonome,

Homotransplantation. — Celle-ci est possible ; la sécrétion urinaire est à peu près normale ; rarement la survie dépasse 2 à 3 semaines. Unger et Carrel obtinrent des résultats favorables, mais ils notent la mort tardive par calcification des artères. Villard et Tavernier font remarquer que cette calcification est peut-être due à la perfusion du rein par le sérum physiologique (Carrel) ; avant le greffage, cette perfusion lèse certainement le rein.

Hétérotransplantation. — Carrel, Jaboulay, Unger, Villard et Tavernier n'ont eu que des échecs : ils opéraient du lapin au chat, du cochon au chien, du cochon et du chien à l'homme, du chien à la chèvre, de la chèvre au chien ; Ullmann aurait eu un succès en greffant à la chèvre un rein de chien ; mais l'urine ne s'écoulait que goutte à goutte et aucune analyse de cette sécrétion n'a été effectuée. Abramovici aurait obtenu du chat au chien deux survies de 29 et 58 jours avec sécrétion rénale en apparence normale.

L'étude du fonctionnement du rein transplanté a été faite par quelques auteurs, mais il serait important de reprendre cette recherche avec les moyens d'investigation récents que nous avons actuellement touchant l'étude des fonctions rénales.

DÉCAPSULATION RÉNALE

L'opération de la décapsulation qui a été proposée (Edebohls) chez l'homme au cours de quelques néphrites chroniques, dans certaines anuries, a été étudiée expérimentalement.

Giffard, Lanz, Lapeyre, aboutissent aux conclusions suivantes :

a) La décapsulation détermine immédiatement une augmentation de volume du rein, celui-ci fait hernie aussitôt l'incision capsulaire; cette hypertrophie dure 1 mois, puis diminue, et le rein reprend ses dimensions premières au bout de 6 mois. Cette augmentation de volume serait due à un plus grand afflux sanguin;

b) Les fonctions rénales ne sont pas entravées ; l'élimination des substances normalement condensées dans l'urine, des colorants, se fait de façon normale; la polyurie secondaire aux injections hypertoniques de glucose, d'urée, de NaCl se produit comme normalement;

c) On ne constate pas de lésions graves du rein ; tout au plus un peu de congestion intertubulaire. Seul Agazzi signale des lésions importantes corticales et médullaires, ne se réparant qu'au bout de 60 jours;

d) On voit se former une capsule plus épaisse que l'ancienne (Lanz, Stern) dès la *1re semaine;* elle serait plus vasculaire et proviendrait du tissu conjonctif intertubulaire, et un peu du tissu conjonctif rétro-péritonéal. Au bout de 6 mois la capsule a repris son aspect normal.

Edebohls note que la nouvelle capsule peut avoir repris l'aspect semblable à l'ancienne au bout de 3 mois.

HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET RÉGÉNÉRATION RÉNALE

La quantité de parenchyme rénal existant dans un organisme paraît assez fixe ; l'homme sain de 70 kgr. a un poids de parenchyme rénal de 280 gr. pour Ambard.

Le chien, pour le même auteur, aurait proportionnellement à son poids un peu plus de parenchyme rénal : soit 5 gr. par kilogramme.

Le *poids de parenchyme rénal devenant déficient, le parenchyme restant peut-il se régénérer et s'hypertrophier ?*

De même, sous des influences diverses, le rein peut-il s'hypertrophier de façon à avoir une sécrétion d'une *activité supérieure à la normale ;* d'autre part, un rein altéré peut-il *se régénérer ?*

Tous les auteurs ne sont pas d'accord sur l'existence de cette hypertrophie compensatrice. Beaucoup l'admettent sans en fournir aucune preuve. Certains la nient comme Cathelin : « l'hypertrophie dite compensatrice du rein n'a jamais existé », rejetant comme insuffisantes les données histologiques, physiologiques et cliniques.

On peut étudier l'hypertrophie compensatrice et la régénération de deux façons :

1° En s'attachant aux modifications fonctionnelles, c'est-à-dire à la *sécrétion rénale ;*

2° En recherchant les transformations que peut subir *morphologiquement* le parenchyme rénal.

Tous les auteurs semblent d'accord sur ce fait que les animaux sains font des hypertrophies *rapides et complètes*, que les sujets atteints de néphrite réagissent *très lentement et incomplètement.*

Il serait possible d'exagérer la rapidité de rénovation du rein. Sacerdotti, en 1896, note que dans l'inanition aiguë on n'obtient pas d'hypertrophie compensatrice après les néphrectomies. Si, au contraire, on augmente le travail du rein, on provoque de l'hyperplasie. Il injectait à un chien, même sans néphrectomie préalable, du sang de chiens privés des deux reins : il doublait ainsi théoriquement le travail du rein et il obtenait des modifications hyperplasiques nettes de l'organe. Ambard a insisté sur l'augmentation du travail dévolu au rein par une alimentation surazotée (1).

Carnot et Lelièvre exagèrent les phénomènes d'hyperplasie en injectant à des animaux des substances *néphropoiétiques* (serums ou extrait rénaux provenant d'animaux en régénération rénale après néphrectomie, injection ou ingestion de rein fœtal) (2).

Nous étudierons ces processus d'hypertrophie compensatrice et de régénération rénale dans les conditions suivantes :

1° *Modifications fonctionnelles et état morphologique du rein opposé en cas de néphrectomie ou de résection partielle de l'autre rein ;*

2° *Modifications fonctionnelles et état morphologique après résection partielle ou blessure du rein ;*

3° *Hypertrophie compensatrice et régénération rénale dans la néphrite.*

(1) Winters, Smith, Mendel ont signalé l'augmentation de volume du rein (55 0/0) par carence minérale.

(2) Carnot, *S. Biol.*, juillet 1913.

I. — MODIFICATION FONCTIONNELLE ET ÉTAT MORPHOLOGIQUE DU REIN OPPOSÉ EN CAS DE NÉPHRECTOMIE UNILATÉRALE OU DE RÉSECTION PARTIELLE DE L'AUTRE REIN.

ÉTUDE DES MODIFICATIONS FONCTIONNELLES

Technique. — On peut opérer de deux façons :

1° *En enlevant un rein.* Zambeccarius et Blancard, en 1680, paraissent avoir été les premiers à pratiquer expérimentalement la néphrectomie chez des animaux et à montrer que ceux-ci pouvaient y survivre.

Il semble qu'on soit d'accord sur ce fait que la néphrectomie unilatérale faite aseptiquement ne provoque *aucun trouble fonctionnel*, aucune *lésion* de l'autre rein. Ferron, chez le lapin, constate les premiers jours des traces d'albumine chez 4 lapins sur 25 et une diminution des urines, de l'urée et du NaCl. Les jours suivants les urines augmentent de volume, l'urée, le NaCl se relèvent. Bayle signale après la néphrectomie une baisse temporaire du volume de l'urine pendant 2 à 3 jours; il s'agirait là de phénomènes d'adaptation fonctionnelle. Après cette courte période d'oligurie, le volume d'urine augmente soit brusquement, soit progressivement. Entre le 4e et le 14e jour le volume revient à la normale, c'est-à-dire au chiffre existant avant la néphrectomie. Après la néphrectomie la concentration maxima ne change pas (Ambard) (après une période d'adaptation de 2 à 3 jours).

2° *En pratiquant des résections du parenchyme rénal.* On enlève ainsi un tiers ou un quart du rein. On peut encore pratiquer, comme l'ont fait Ambard et Papin, la ligature d'une branche de l'artère rénale ; ces auteurs admettent qu'il y a identité absolue entre les 2 interventions ; nous pensons qu'il n'y a pas analogie complète, car, contrairement aux auteurs précédents, nous estimons que le rein ainsi altéré agit sur son congénère du côté opposé.

Résultats expérimentaux. — A. Weill, chez un animal reconnu sain, de par sa concentration maxima 106 p. 1000 et sa constante uréo-secrétoire 0,0336, pratique la néphrectomie unilatérale : le rein enlevé pesait 47 grammes.

Il pratique la constante à des intervalles de 10 à 15 jours.

5 jours après	0,048
20 —	0,0398
35 —	0,037
45 —	0,0358
60 —	0,0351

La constante de 5 jours après correspond à celle qu'on pouvait prévoir théoriquement pour un rein, en admettant que les 2 reins fussent fonctionnellement égaux.

La constante de 0,351 aboutit à un poids théorique du rein restant de 85 grammes; or, à l'autopsie le rein pesait 86 gr. 13.

On peut donc dire que dans ce cas la constante uréo-secrétoire manifestait une augmentation de fonctionnement qui allait de pair avec son augmentation de volume.

Ambard relate deux expériences chez le chien. Il fait remarquer qu'il faut se mettre en garde, dans l'appréciation des résultats, sur une série de causes d'erreur.

a) *D'abord le régime.* — Le régime doit rester *fixe* pendant toute la durée de l'expérience; un régime riche en azote augmente de 42 à 204 p. 100 l'activité secrétoire : de plus, le sujet en expérience doit être mis à ce régime un temps assez long avant le début de l'expérience.

b) *La recherche exacte de la constante.* — Elle est très délicate chez le chien. Ambard conseille de sonder le chien et de s'assurer par des injections intra-vésicales d'eau qu'il ne reste plus d'urée dans la vessie; il recommande de ne pas faire d'injection intra-veineuse d'urée ou d'eau qui sont offensantes pour le rein. Il aurait ainsi obtenu des constantes très fixes chez le chien.

1er chien :	2 constantes prises à	3 jours d'intervalle	. .	0,038-0,037
2e chien :	—	13 —	. . .	0,031-0,031

Nous nous sommes nous-même maintes fois heurté à la difficulté d'avoir chez le chien des constantes exactes. Même en prenant les précautions indiquées par Ambard, nous y sommes rarement parvenu.

C. Ambard *recalcule la constante pour un poids uniforme de 70 kgr.*

Chez un 1er chien au bout de 4 mois, Ambard note une hypertrophie pondérale de 0 et une hyperactivité fonctionnelle de 39 p. 100.

Chez un 2e chien au bout de 7 mois il observe une hypertrophie pondérale de 19 p. 100 et une hyperactivité fonctionnelle de 84 p. 100.

Ambard conclut que l'hyperactivité fonctionnelle précède l'hypertrophie : ce fait a une importance capitale; il n'y a donc pas toujours parallélisme absolu entre le poids du rein et son fonctionnement. *L'hypertrophie compensatrice est en général inférieure à l'hyperfonctionnement, qui la précède le plus souvent.*

« L'hyperfonctionnement rénal serait la réponse fondamentale à l'excès du travail et l'hypertrophie pondérale une réponse facultative conditionnée peut-être par la jeunesse des tissus ou certaines possibilités d'ordre anatomo-pathologique encore peu connues (1). »

Loiacono étudiant le travail fourni par le rein avant et après néphrectomie, note qu'il y avait bien un hyperfonctionnement de l'organe.

Résultats cliniques. — Legueu et Ambard, chez 3 hommes opérés de néphrectomie pour tuberculose rénale, constatent que le rein restant finit par acquérir une activité fonctionnelle égale à celle des 2 reins.

(1) *Presse méd.*, 15 déc. 1926.

Dans le diabète, Ballavoine et Onfray, Ambard et André Weill, Rathery et Gruat trouvent souvent des constantes allant jusqu'à 0,055.

On peut admettre avec Ambard que le fait s'explique par une hypertrophie de l'organe. Si chez l'homme normal une constante de 0,07 correspond à un rein de 280 grammes, une constante de 0,055 équivaudrait à un rein de 460 grammes; or ces chiffres se retrouvent dans les reins des diabétiques.

ÉTUDE DES MODIFICATIONS MORPHOLOGIQUES

Les modifications sont de deux sortes :

a) Augmentation pondérale ;

b) Modifications histologiques.

Augmentation de poids. — Comhaire, au début du XIXe siècle, constate qu'après l'extirpation d'un rein, le rein restant augmente d'un tiers du volume initial. Cette hypertrophie a été notée par presque tous les expérimentateurs. Tuffier et Toupet, en 1889, concluent que l'hypertrophie débute immédiatement après la néphrectomie; elle progresse, en général, de 1 gramme par jour pour un rein pesant de 30 à 40 grammes. Cette hypertrophie pour se produire a besoin d'un tissu normal ; elle ne peut s'effectuer qu'incomplètement dans les néphrites.

Bayle à côté de la mesure pondérale a utilisé la mesure en volume; le rein était plongé dans une éprouvette remplie de sérum physiologique ; dans l'ensemble, sauf quelques variations tenant probablement à l'imprécision de la technique, les résultats sont équivalents. On peut encore utiliser le décalque du rein pour se rendre compte de ses variations de volume, mais là encore interviennent bien des causes d'erreur.

Ambard a constaté, comme nous l'avons vu, cette hypertrophie du rein restant après néphrectomie, il semble qu'elle soit plus tardive que l'hyperactivité fonctionnelle.

L'hypertrophie débuterait rapidement, mais elle serait assez longue à acquérir son plein développement, qui pour Bayle aurait lieu entre le 45e et parfois le 50e jour. Peut-on obtenir une récupération totale du parenchyme rénal enlevé, c'est-à-dire un doublement de poids ? Tuffier, Ambard, Papin, A. Weill l'admettent.

A la suite des travaux de Maugeais, Ferron, Bayle (1), on peut admettre que l'hypertrophie atteint rarement 100 p. 100 : Maugeais donne le chiffre de 75 p. 100, Carnot 60 à 88 p. 100. Bayle constate entre le 50e et le 240e jour une hypertrophie des 2/3 du poids entier.

Il existe d'assez grandes différences individuelles (Carnot), ainsi qu'en fait foi le tableau suivant d'Haberer.

(1) *Thèse Paris*, 1926.

Poids rein enlevé.	Poids rein restant.	Intervalle écoule depuis la néphrectomie.
25	25	24 jours.
9	29	10 —
71	109	6 —
12	22	16 —
35	50	17 —

Cette augmentation de poids est loin d'être constante. Dans des expériences inédites faites sur le rat blanc, Carnot et Rathery n'ont constaté, même après plusieurs mois, aucune augmentation nette du poids chez certains animaux, tandis qu'on la retrouvait chez d'autres. On peut donc dire que l'hypertrophie compensatrice est fréquente, mais qu'elle n'est pas constante et qu'elle varie beaucoup suivant les animaux. Nous ne pensons pas qu'on puisse expliquer l'absence d'hypertrophie compensatrice chez nos rats par l'existence de néphrite antérieure, car ces reins furent examinés histologiquement et ils étaient normaux.

Il ne suffit pas de noter une augmentation de volume de l'organe pour parler d'hyperplasie vraie, un certain nombre de causes d'erreurs peuvent venir fausser l'interprétation du résultat.

a) L'augmentation de volume du rein est considérable les jours qui suivent la néphrectomie — elle rétrocède ensuite — pour donner lieu à une hypertrophie progressive et plus modérée.

Ce phénomène a été constaté par Carnot (1) d'une part, par Morel et Verliac (3) de l'autre. Il s'agirait là d'une simple congestion de l'organe.

En expérimentant sur des rats, Carnot et Rathery ont presque constamment retrouvé ce phénomène de l'augmentation de volume initial qui peut être considérable.

b) Les 2 reins ne possèdent pas toujours un poids égal. Bayle, chez le lapin, note souvent des différences allant jusqu'à 1 gramme. Ces différences, comme le fait remarquer l'auteur, sont notablement au-dessous des chiffres d'hypertrophie qu'il constate chez le lapin et dont quelques-uns sont de l'ordre de 3 grammes, 3 gr. 8, 5 gr. 16.

c) Bayle (2) fait remarquer que la partie réellement active du rein est *la substance corticale* et que juger de l'hyperfonctionnement du rein par l'observation de son poids total est une erreur.

Il a examiné comparativement l'étendue de la substance corticale et de la substance médullaire et montré que la corticale a doublé d'étendue tandis que la médullaire n'a pas paru varier.

Normalement :

$$\frac{\text{Poids de corticale}}{\text{Poids de substance totale}} = \frac{2}{3}.$$

(1) *Presse méd.*, 1899 ; *Régénérat. d'organes*, *Actualités médicales*, 1899 ; *Soc. biol.*, 24 mai 1913, 5 juillet 1913.

(2) *Soc. biol.*, 7 juin 1913.

Or, le rein en hypertrophie compensatrice complète augmente des 2/3 du poids initial; on en peut donc conclure que la substance corticale a bien en réalité doublé alors que le rein n'a augmenté que des 2/3 de son poids. S'il augmente de plus des 2/3, la substance corticale dépasse dès lors de beaucoup le chiffre initial de la masse sécrétante des 2 reins.

Carnot (1) a cherché à modifier l'évolution de cette régénération rénale par intervention d'une série d'agents thérapeutiques. Certaines substances ont une action empêchante (urine), d'autres une action favorisante (extraits de reins, extraits de fœtus, extraits hypophysaires); les rayons X à petites doses semblent avoir une action restrictive énergique.

Modifications histologiques. — L'augmentation de volume et de poids du rein correspond-elle à une augmentation réelle du tissu glandulaire? S'agit-il d'une *simple hypertrophie des éléments*, ou bien doit-on parler de *néoformation glomérulaire et canaliculaire?*

1° *S'agit-il d'une augmentation réelle du tissu glandulaire?*

Valentin conclut à une augmentation de la masse sanguine et des composants de l'urine.

Rokitansky, Tizzoni et Pisenti font jouer un certain rôle à l'hyperplasie du tissu conjonctif intertubulaire.

Nous avons vu que Bayle montrait que c'était surtout la zone corticale qui était hypertrophiée.

Il semble donc bien que l'augmentation de volume corresponde à une augmentation des éléments glandulaires, abstraction faite de l'hypertrophie rapide intense précoce et transitoire survenant immédiatement après les néphrectomies et paraissant relever de phénomènes congestifs.

2° Doit-on admettre l'existence *d'une néoformation de canalicules ou de glomérules?*

Rosenstein et Vogel (1871) Tillmans (2), Petrone, Ribbert, Golgi, Tizzoni et Pisenti (3), Tuffier et Toupet, Carnot et Lelièvre, Zanetti (4) admettent la formation de néocanalicules et de néoglomérules. Stoerk, Jores décrivent de véritables élongations latérales des canalicules. Maugeais note des figures de karyokynèse au niveau des tubes contournés.

Eckard distingue les cas : 1° d'absence congénitale d'un seul rein; il y aurait alors des néoformations dans le rein restant; et 2° des néphrectomies unilatérales de l'adulte : il n'y aurait qu'hypertrophie simple. Lorenz, Galeotti et Villa Santa admettent la possibilité de néoformations chez les sujets jeunes, tandis que chez les sujets adultes il ne s'agirait que d'hypertrophie

(1) *Soc. biol.*, 5 juillet 1913. *Arch. méd. exp.*, 1907. Avec Mlle M. Carnot, Carnot a étudié l'influence des tréphones après néphrectomie unilatérale au cours de la question. Tandis que chez les animaux témoins l'augmentation en un mois est du tiers ou du quart de son poids, chez les animaux traités par des extraits embryonnaires, l'augmentation atteint la moitié ou les trois quarts du poids initial (*Soc. biol.*, 23 juillet 1927).

(2) *Berlin. Klin. Woch.*, 1879.

(3) *Arch. intern. Biol.*, 1833.

(4) *Arch. per le Sc. med. Torino*, 1911.

simple. En dehors de ces cas, il semble peu probable de voir survenir de véritables néocanalicules et des néoglomérules.

3° *S'agit-il d'une hypertrophie simple des éléments glandulaires?*

Perl, Melchior Torrès, Grawitz et Israel (1), Podwyssodski, de Paoli (2) Penzo Manehle, Albarran, Wolf, Fiori (3), Pizzoni, Debenedetti, Lubarsch sont de cet avis. Rokitanski, Berti (4) parlent d'un allongement des tubes urinifères.

Bayle a pratiqué la *mensuration* des glomérules et des tubes contournés; il les a constamment trouvés hypertrophiés.

Le diamètre des *glomérules* a augmenté de moitié; cette augmentation est progressive et se fait du 30e au 100e jour (103 à 153 μ). Cette mensuration est bien délicate; Bayle note du reste que dans les hypertrophies anciennes les glomérules sont de dimensions inégales; les gros glomérules se trouvent près des voûtes vasculaires accolés contre une veinule; le même fait se retrouve chez les reins normaux, tandis qu'en cas d'hypertrophie récente, les glomérules sont tout petits et uniformes. Les gros glomérules se rencontrent par plages au niveau même des gros tubules.

La mensuration des glomérules se heurte également à d'autres difficultés provenant de ce fait que la section passe par des points différents de chaque élément.

Les tubes contournés sont hypertrophiés, leur diamètre est toujours supérieur à celui du rein normal. Cette hypertrophie s'installe définitivement au 20e jour, où elle semble être complète. Bayle signale des augmentations de diamètre de + 4,5 à + 6,7, donc hypertrophie d'environ 1/10 à 1/8 de diamètre du tube primitif; les noyaux augmentent peu, mais d'une façon constante; l'hypertrophie serait de l'ordre de 0 μ 3.

Peut-on, en dehors de cette hypertrophie, constater des modifications structurales?

Glomérules. — Morpurgo signale chez le rat que l'épithélium qui tapisse la capsule de Bowmann est haut, presque prismatique. Il s'agirait là pour lui non d'une transformation de l'endothélium capsulaire mais d'une incorporation de l'épithélium canaliculaire provoquée par le développement du glomérule qui pénètre le tube contourné et s'en revêt.

Bayle, chez le lapin, n'a pas retrouvé ces modifications.

Tubes contournés. — Des figures de karyokinèse sont notées par beaucoup d'auteurs; la présence de plusieurs noyaux n'a pas de signification nette, car on retrouve de pareilles figures dans des reins qui ne sont pas en hypertrophie compensatrice.

Basile (5) avait noté une descente de l'appareil de Golgi qui, au lieu de se trouver normalement au-dessus du noyau, se retrouverait sur les côtés du noyau puis au-dessous de lui. Bayle et Giroud n'ont pas retrouvé cette modification.

(1) *Arch. f. path. anat. Berlin*, 1882.
(2) *Studio sperimentale Pérugia*, 1891.
(3) *Il Policlinico*, 1901; *Soc. med.-chir. de Modène*, 1904.
(4) *Policlinico, sez. chir.*, 1921.
(5) *Int. Monat. f. anat. u. phys.*, 1914.

Peut-on décrire des modifications mitochondriales, retrouve-t-on les figures d'hypersécrétion avec abaissement du protoplasma, augmentation de la lumière, vacuoles? Nous avons à maintes reprises cherché ces modifications sans pouvoir les déceler.

L'hypertrophie correspondrait donc à une simple augmentation de volume (Bayle) des tubes contournés et des glomérules sans création de nouveaux tubes et de nouveaux glomérules, peut-être pourrait-on admettre l'existence d'une augmentation à la fois du diamètre des tubes et de leur étendue.

Cette hypertrophie serait plus marquée au niveau de certains tubes; il s'agit là en réalité d'un fait que nous retrouvons constamment : l'indépendance relative de chaque tube urinifère.

MÉCANISME ET NATURE DE L'HYPERTROPHIE COMPENSATRICE

Cohnheim pensait qu'il s'agissait d'une irrigation sanguine plus abondante.

On tend à admettre que cette hypertrophie résulterait d'une exagération de fonction du rein subsistant. Celui-ci aurait un travail beaucoup plus considérable à fournir et il s'hypertrophierait. Sacerdotti montre que dans le jeûne où le travail des reins est moins grand, l'hypertrophie ne se produit pas. L'argument n'est pas sans réplique.

Par contre, nous avons vu que les reins des sujets urinant beaucoup, par suite de leur hyperglycémie (diabétiques) sont hypertrophiés et qu'un régime fortement azoté amène un hyperfonctionnement de l'organe. Bollinger constate chez les buveurs de bière munichois de très gros reins.

Cette hypertrophie du rein serait due à une hypertrophie de travail (Reinicke, Loaicono).

II. — RÉSECTIONS PARTIELLES ET BLESSURES DU REIN

Wolff enlève à des animaux un rein entier, puis le tiers ou la moitié de l'autre rein; il étudie le processus de réparation.

Tilp (1), Berti étudient les processus de réparation du rein. Tilp admet l'existence de néoformations de canalicules avec mitoses et de cellules épithéliales. Mais ces néoformations sont morphologiquement et fonctionnellement insuffisantes; de plus, leur structure s'éloigne de la structure normale. Cependant Tilp admet que les « Kresenzellen und neuen Epithelien » peuvent fournir dans certains cas une « funktionellen Ersatz ». Jores et Hartmann pensent qu'il peut se produire une élongation vraie des canalicules différente de la régénération fruste de Tilp et que ces nouveaux canalicules ont une valeur fonctionnelle.

(1) *Processus de régénération dans le rein humain*, Iéna, 1912.

Rautenberg, Oppenheim, Tilp admettent qu'on peut voir se produire de véritables adénomes par néoformation canaliculaire et même glomérulaire; contrairement à Jores ils ne croient pas qu'il s'agisse là de véritable hypertrophie compensatrice.

Avant de parler d'hypertrophie compensatrice, il est indispensable de s'assurer si les cellules néoformées ont un rôle sécrétoire normal; nous pensons pour notre part que souvent il n'en est pas ainsi.

On peut rapprocher de cette étude des résections du rein, celle des altérations produites par le passage de fils de suture dans le rein. Cette question a fait l'objet de nombreuses recherches. Tillman, Pétrone, Tuffier, Maas, Pisenti, Podwyssowski, Ziegler, Barth, Penzo et Postempski, Bolognesi, Triconi, Albarran, Delagénière, Misuraca, etc., l'ont étudiée. Certains admettent une néoformation de tubes et de glomérules dans la cicatrice, d'autres une sclérose à point de départ vasculaire ou capsulaire le long du fil. Albarran estimait que le fil détermine toujours une traînée scléreuse. Misuraca conclut à l'existence d'altérations cellulaires limitées au passage du fil. Mais tout a disparu du 45e au 80e jour, sauf une légère traînée conjonctive; les épithéliums tubulaires se seraient régénérés.

Notons également les recherches d'Ekchorn (1909), Novikow qui étudient l'état fonctionnel du rein plusieurs mois (5 à 7 mois) après une néphrotomie; ils ne constatent pas de troubles fonctionnels.

III. — HYPERTROPHIE COMPENSATRICE ET RÉGÉNÉRATION RÉNALE DANS LES NÉPHRITES

Dans les néphrites aiguës on constate, après une altération notable du fonctionnement rénal, une réparation souvent complète de la fonction.

D'autre part, l'examen histologique des reins de néphrite aiguë montre des altérations très nettes et souvent intenses des tubes contournés. Ces lésions sont en général insulaires. Le rétablissement fonctionnel correspond-il à une réparation complète de la structure des tubes contournés lésés, à une véritable régénération anatomique? Doit-on admettre au contraire que les tubes lésés ne se réparent pas et que le rétablissement fonctionnel est dû à un hyperfonctionnement des tubes restants? Il y a très probablement là question d'espèces; certaines lésions tubulaires sont réparables, d'autres ne peuvent aboutir qu'à des tubes à structure très modifiée, inaptes à un fonctionnement normal, d'où l'existence de certaines anomalies de la sécrétion urinaire (albumine, etc.). Albarran avait insisté sur l'existence d'îlots d'hypertrophie compensatrice après certaines néphrites infectieuses, le fait n'est pas pour étonner, étant donné ce que l'on connaît du mode de sécrétion alternante des tubes. Chauffard a décrit également des hypertrophies compensatrices au cours des néphrites, mais les tubes formés sont loin d'avoir l'aspect normal et nous ne pensons pas que de pareils tubes puissent sécréter normalement.

Ambard estime que le tissu se répare suivant le type préexistant, le tissu

normal en tissu normal, les reins atteints de néphrite suivant le même type de lésions cellulaires ; il ne donne du reste cette hypothèse qu'avec réserve.

Tilp distingue les cellules à mitoses, les cellules hypertrophiées des lésions diffuses du rein, qui elles, pourraient jouir d'une véritable activité fonctionnelle et les nouveaux canalicules des altérations localisées du rein qui, eux, n'auraient qu'un fonctionnement insuffisant.

Nous pensons que la réparation tubulaire complète est possible, mais qu'elle n'est pas constante et qu'une restauration des fonctions rénales n'est pas toujours parallèle à une réfection de tissu normal ; des phénomènes d'hypertrophie compensatrice ou même d'hyperfonctionnement des tubes non lésés suffisent à assurer la fonction, tout en permettant parfois la filtration d'éléments anormaux (albuminurie résiduelle des néphrites cicatricielles).

L'existence d'altérations parcellaires et minimes des reins, même avec absence de *restitutio ad integrum*, explique que certaines atteintes légères du rein passent inaperçues, le fonctionnement de l'organe restant assuré par les tubes normaux, en hypertrophie fonctionnelle ou non.

Que ces atteintes parcellaires se multiplient, il arrivera un moment où la fonction rénale cessera de pouvoir être satisfaisante, on verra dès lors survenir des accidents. On s'explique de la sorte, dans la physiologie pathologique de la néphrite chronique, l'influence de ces lésions latentes du rein, qui, en devenant de plus en plus nombreuses, finissent par faire éclore le syndrome du brightisme ; on cherche souvent en vain dans les antécédents du patient la maladie infectieuse ou l'intoxication qui a déterminé la poussée de néphrite et on ne la trouve pas ; c'est qu'en réalité il ne s'agit pas d'une cause unique, mais de facteurs étiologiques multiples dont les influences nocives en s'additionnant ont fini par déclancher le syndrome d'insuffisance rénale.

L'existence d'une hypertrophie compensatrice au cours des néphrites permet de comprendre qu'une constante uréo-sécrétoire puisse être normale, bien que le rein soit lésé. La constante nous renseigne, en effet, sur l'état de fonctionnement du rein (Ambard).

SÉCRÉTIONS INTERNES DU REIN

On admet d'une façon générale que le rein, à côté de sa sécrétion externe, est doué d'une sécrétion interne, mais les auteurs cessent d'être d'accord sur la nature et le rôle exact de cette sécrétion.

Existe-t-elle chez l'individu normal ? Ne joue-t-elle un rôle que dans le seul cas d'altération rénale et permet-elle alors d'expliquer l'évolution progressive des lésions en cas de néphrite ?

I. — SÉCRÉTION INTERNE DU REIN NORMAL

A côté de la sécrétion de l'urine, le rein joue un rôle capital dans le mécanisme régulateur de l'équilibre acido-basique des humeurs. S'agit-il là d'une véritable sécrétion interne, nous ne le pensons pas.

Le rein normal sécrète-t-il des substances en dehors de l'urine, qui seraient douées de propriétés spéciales ?

I. — FERMENTS SÉCRÉTÉS PAR LE REIN

Les extraits aqueux de la cellule rénale tranformeraient la *créatine* en créatinine (Gérard). Au niveau de cette cellule se produit la synthèse de l'*acide hippurique* en partant du glycocolle et de l'acide benzoïque ; synthèse qui non seulement s'accomplit dans la cellule vivante (Bunge et Schmiedeberg) mais dans des macérations de rein (Abelous et Ribaut, Bashford et Cramer).

Les extraits d'écorce rénale de cheval et de lapin hydrolysent et dédoublent l'amygdaline et la salicine (Gérard) (1), ceux de chien et de porc hydrolysent l'acide hippurique (Schmiedeberg et Minkowski). Abelous et Aloy, Gérard et Riquet, contrairement à Battesti et Barrager, admettent l'existence de ferments réducteurs, transformant la nitrobenzine en aniline, l'oxymorphine

(1) *Soc. biol.*, 26 janvier 1901.

en morphine, les nitrates en nitrites. Avec Zanichelli ils retrouvent aussi des ferments oxydants.

Charlier (1) note que la macération de rein lavé de cheval dédouble la phlorizine tandis que celle de rein de lapin est sans action.

A la suite des travaux de L. Launoy sur l'autolyse aseptique, on a décelé dans les cellules rénales un ferment coagulant (chymosine d'Okunero), des ferments hydrolytiques, un ferment lipolytique, une nucléase (Sachs, Schittenhelm) des amidases.

Par la même méthode on a obtenu du rein des mammifères une xanthinoxydase (Schittenhelm, Bureau), un ferment uricolytique (Schittenhelm, Croftan, Almagia, Wener, Pfeiffer) une arginase (Kossel et Dakin) génératrice de l'urée.

On ignore le mode de sécrétion de ces différents ferments.

Pouvoir réducteur de la cellule rénale. — H. Roger a étudié le pouvoir réducteur en utilisant des fragments de tissu rénal qu'il plonge dans une solution de bleu de méthylène en les conservant à l'étuve à 38°; il note la décoloration obtenue.

Il conclut que le rein a un pouvoir réducteur fort, comme le cerveau et le foie, tandis que les poumons, les muscles et le cœur ont un pouvoir réducteur faible. Chez le chien le pouvoir réducteur du rein vient de suite après celui du cerveau et avant celui du foie; chez le lapin et le cobaye, le foie est plus actif que le rein.

Ce pouvoir réducteur est dû à un ferment, cependant le chauffage ne le supprime pas; il existerait pour H. Roger deux facteurs qui interviendraient dans ce processus de réduction : un facteur thermolabile biologique et un facteur thermostabile chimique.

La transformation est d'ordre chimique, le ferment ne servirait qu'à activer le phénomène; dans le rein le ferment est plus résistant que dans le cerveau. Ce pouvoir réducteur semble appartenir aux albumines et plus particulièrement aux globulines qui auraient besoin d'être activées.

Schulmann et Justin-Besançon (2) ont étudié les variations du pouvoir de réduction rénale du bleu chez le sujet vivant en comparant le sang et l'urine. Ils distinguent le seuil de réduction totale et le coefficient de réduction qu'ils mesurent et ils concluent que le pouvoir d'oxydation du rein est en partie fonction de son activité éliminatoire.

II. — ACTION DIURÉTIQUE DE L'EXTRAIT RÉNAL

Lépine (1885), Brown-Séquard, Dieulafoy (1892) avaient proposé d'utiliser l'extrait rénal comme agent diurétique. J. Teissier et Frenkel (1894), Taruella (1900), R. Dubois (1903), Renaut (1903), J. Teissier (1904), Capitan (1904), Rondat et Charrier (1904), Page et Dardelin (1904), Choupin (1905), Renaut

(1) *Soc. biol.*, 11 mars 1901.
(2) *Arch. mal. rein et org. génit.-urinaires*, 1er décembre 1923.

(1908), érigèrent en méthode l'emploi de l'extrait rénal comme diurétique. J. Gabriels note l'action diurétique de l'extrait frais de pulpe de rein au cours de la perfusion rénale.

H. Roger ne constate que peu de modifications de la sécrétion par l'autolysat rénal.

Nous retiendrons deux ordres de faits pouvant plaider en faveur d'une sécrétion interne du rein normal.

Étude du sang de la veine rénale. — Meyer (1) montre l'influence du sang veineux rénal sur la respiration de Cheyne-Stokes des urémiques. Vitzou (2) constate que chez le lapin la survie des animaux néphrectomisés auxquels on injecte du sérum de veine rénale est notablement accrue. Spineanu, Fiori, Chatin et Guinard confirment ces résultats, controuvés au contraire par Mlle L. Stern. Tigerstedt et Bergmann, J. Parisot notent l'effet, l'hypertenseur de ce sérum, fait qui n'a pu être constaté par Lewandowsky. Turbure, en 1896, propose d'utiliser ce sérum dans le traitement des néphrites. J. Teissier et Thevenot (3) (1908), font une étude thérapeutique de ce sérum. La question est étudiée par Lavis, Van Bogaert, Spillmann et J. Parisot.

Des injections sous-cutanées de 15 à 20 cmc. de sérum dans certains cas d'oligurie auraient provoqué la diurèse et amélioré les troubles fonctionnels. Ce sérum jouirait également de la propriété de neutraliser en partie les toxalbumines retenues dans l'économie du fait de l'imperméabilité rénale ; J. Teissier et L. Thévenot estiment que ce sérum paraît neutraliser partiellement *in vivo* l'action néphrolytique pour le lapin, du sérum des brightiques.

Un certain nombre d'auteurs ont utilisé le sérum de la veine rénale dans certains cas d'oligurie et obtenu de bons succès ; ceux-ci sont inconstants ; il semble bien que le sang de la veine rénale jouisse de propriétés assez spéciales qu'on ne retrouve pas dans le sang provenant d'autres organes.

Étude du liquide de perfusion ayant traversé le rein. — Richet fils (4), soit seul, soit en collaboration avec Gournay et Minet, a étudié le liquide de perfusion obtenu en faisant passer dans des reins de veau tué 18 minutes avant, ou de chien, sacrifié immédiatement avant la perfusion, une solution à 3,3 p. 1.000 de Co^3Na^2. Ce liquide de perfusion plus ou moins chargé de sang (60 à 100 cmc. pour chaque rein) provoquerait en injection intra-veineuse (pas en injection sous-cutanée) une diurèse marquée ; survenant très rapidement après l'injection (en général 10 minutes après) et durant entre 1 heure et 3 heures, cette action diurétique se manifesterait également chez des chiens présentant une anurie brusque à la suite de la pose de canule dans les uretères. La quantité de liquide injecté était de 1 cmc. par kilogramme. Cette diurèse ne serait pas seulement aqueuse, mais chlorurique et azoturique. Ce liquide agirait directement sur la sécrétion rénale et non par l'intermédiaire de la pression artérielle ou du système nerveux.

(1) *Arch. Phys. norm. et path.*, 1893, 1894, 1898.
(2) *J. Phys. et Path. gén.*, 1901.
(3) *C. R. Ac. méd.*, *Thèse de Lignerolles*, Lyon, 1898.
(4) *Soc. Biol.*, mai 1924, juillet 1924, février 1925 ; *Arch. internat. Phys.*, 15 mars 1925.

Une première injection semble immuniser l'animal contre une deuxième et une troisième qui seraient sans effet.

Cette substance est thermolabile en solution alcaline à 105, elle se précipite par le phosphate de chaux, elle est indialysable, elle n'est soluble ni dans le chloroforme, ni dans l'éther; la précipitation par l'alcool atténue ou supprime son activité. Elle est insoluble en solution acide ou neutre, quand le *p*H descend au-dessous de 6,2 ; elle est détruite, quand il est de 8,2 ; à 7,2, se trouve le point critique, entre 8,2 et 7,2 la précipitation se fait.

Elle est précipitée par le NaCl, on peut aisément la redissoudre dans une solution alcaline et ainsi la purifier en partie. Cette propriété diurétique ne peut être retrouvée dans les urines.

Les conclusions de Richet fils prêtent à quelques objections. Il est certain, tout d'abord, qu'un liquide de perfusion constitué par une solution de 3,3 p. 1.000 de Co^3Na^2 lèse le rein; on ne peut admettre qu'il représente un produit normal de sécrétion rénale, tout au plus pourrait-on penser que ce liquide lésant la cellule rénale, comme nous l'avons vu avec Carnot, détruisant en grande partie le tissu glandulaire, n'est qu'une sorte de macération de rein.

Si on perfuse le rein, comme nous l'avons fait avec Carnot, non plus avec un liquide qui lèse le rein, mais avec du sang pur complet citraté, ce sang retiré de la veine rénale après perfusion, puis réutilisé pour une nouvelle perfusion, n'est doué d'aucune propriété spéciale diurétique.

III. — ACTION DU TISSU RÉNAL SUR LA PRESSION ARTÉRIELLE

H. Roger (1), utilise le rein autolysé. Il mélange au rein haché deux fois son poids d'eau et 3 p. 100 de SO^4H^2. Il chauffe à 120° pendant 100 heures. Il filtre, neutralise par la baryte, traite par le sublimé, chasse l'excès de sel mercuriel par H^2S, concentre dans le vide et précipite par l'alcool. L'extrait alcoolique repris par l'eau est injecté à des chiens et à des lapins par voie intra-veineuse.

Si le liquide est injecté à un état suffisant de concentration, on constate une chute de la tension artérielle de 6 à 7 cm., la systole devient lente et énergique; quand l'injection est terminée la pression se relève et dépasse la normale; les oscillations systo-diastoliques conservent pendant un certain temps une lenteur et une amplitude remarquable.

Si le liquide est plus dilué, la chute de la tension est peu marquée, mais les battements sont très énergiques, le nombre des pulsations tombe de 200 à 74, l'amplitude passe de 4 à 2,5.

En cas d'injections successives, on constate une augmentation dans l'intensité des réactions. Parfois une syncope mortelle se produit, avec arrêt brusque et définitif du cœur en diastole ; les mouvements respiratoires s'arrêtent plus tard.

(1) *Soc. biol.*, oct. 1921 ; *Presse médicale*, nov. 1921.

Après section des deux vagues, on constate des manifestations identiques ; le liquide n'agit donc pas sur les centres bulbaires du pneumogastrique.

L'injection préalable dans les vaisseaux, de sulfate d'atropine, si elle est faite à petite dose, atténue l'élévation de la pression. Si elle est faite à forte dose, elle abolit complètement l'effet du liquide sur la pression ; on peut introduire des quantités doubles de celles qui tuent par syncope.

H. Roger conclut que le tissu autolysé du rein renferme une substance qui agit sur les terminaisons cardiaques du pneumogastrique et dont les effets sont annihilés par le sulfate neutre d'atropine.

Le rein sécréterait une substance qui agit sur le pneumogastrique, produisant des manifestations analogues à celles résultant d'une excitation du pneumogastrique. Elle serait, toutes proportions gardées, l'homologue de l'adrénaline qui agit, elle, sur le sympathique.

L'extrait de rein renfermerait une substanee anticoagulante.

II. — *SÉCRÉTION INTERNE DU REIN LÉSÉ NÉPHROTOXINES*

Le rein peut-il dans certaines conditions anormales sécréter des substances douées de propriétés particulières, notamment d'un pouvoir lésionnel sur son propre tissu ? Metchnikoff et Bordet ont montré tout l'intérêt des cytotoxines. Est-on en droit d'admettre l'existence de néphrotoxines ?

Lindemann (1) tente le premier d'obtenir un sérum néphrotoxique par injection au cobaye de rein de lapin; le sérum réinjecté à un lapin détermine une albuminurie considérable et la mort par urémie du 3e au 8e jour.

Schultze (2) n'a pas retrouvé ces effets néphrotoxiques.

Nefedieff (3) constate que le sérum des cobayes qui ont reçu des injections de rein de lapin est peu ou pas toxique pour le lapin. Par contre, le sérum des lapins auxquels on a injecté l'émulsion de rein de cobaye devient très toxique pour ce dernier, le sérum exerce une action néphrotoxique réelle mais assez faible.

Bierry (4) confirme les résultats de Nefedieff, mais il ne s'appuie sur aucun examen histologique et se fonde uniquement sur l'albuminurie ou les troubles fonctionnels constatés.

Castaigne et Rathery (5) reprennent la question et obtiennent des résultats positifs.

Ascoli et Figari (6) concluent à l'existence de sérums néphrotoxiques, mais ne publient aucun examen histologique. Par contre, Albarran et Bernard (7), tout en confirmant la toxicité du parenchyme rénal en injection,

(1) *Ann. Institut Pasteur*, février 1900.
(2) *Deutsch. med. Woch.*, 1900, n° 27.
(3) *Ann. Inst. Pasteur*, 1901 ; *Sem. méd.*, 1901, 205.
(4) *Acad. Sciences*, mars 1901 ; *Soc. biol.*, 19 juillet 1902 ; *Acad. Sc.*, 6 avril 1902.
(5) *Soc. biologique*, mars 1902 ; *Presse méd.*, 1902.
(6) *Berl. Klin. Woch.*, n° 24, 16 juin 1902, 7 juillet 1902, n° 24.
(7) *Arch. exp. méd.*, janvier 1903.

signalée par Castaigne et Rathery, ne peuvent obtenir de sérum doué de propriétés spécifiques évidentes.

R. Dubois (1) utilise en thérapeutique l'extrait rénal et parle d'une « antitoxine rénale ».

Bierry, Auguste Pettit, Schaeffer (2) étudiant à nouveau la question, décrivent leur technique et notent les lésions histologiques constatées, mais celles-ci auraient besoin d'être confirmées par une technique plus rigoureuse.

Le Play et Corpechot, Jungano, Cioffi, Pieri, Fiori, de Renzi et Boeri, Walthard admettent que le tissu rénal est à la fois toxique et hémolytique et doué de pouvoir lésionnel sur le rein.

I. — TOXICITÉ DU TISSU RÉNAL

Lindemann, Nefedieff ne s'étaient pas préoccupés de savoir si les animaux qui reçoivent les injections de tissu rénal, présentaient des lésions rénales. Nefedieff cependant fait remarquer incidemment que « les lapins et les cobayes supportent mal ces injections ; c'est pourquoi on est obligé de faire un nombre limité d'injections ».

Castaigne et Rathery ont étudié systématiquement la toxicité du tissu rénal ; ils broyaient le rein aseptiquement et injectaient l'émulsion dans la cavité péritonéale ; d'autres fois, ils se contentaient de sectionner le rein en 2 portions longitudinalement et le faisaient pénétrer ainsi dans la cavité péritonéale.

Bierry avec ses collaborateurs Pettit et Schaeffer insistent sur l'importance qu'il y a à éliminer le sang (Pearce) et à n'injecter le produit qu'après l'avoir purifié (précipitations et redissolutions successives).

A. — ***Résorption intra-péritonéale du tissu rénal.*** — On peut suivre sur les coupes de rein la résorption du tissu rénal, soit qu'il s'agisse de morceaux volumineux de rein, soit qu'on utilise les amas de pulpe broyés qui se condensent en petits fragments adhérents au péritoine.

Notons que chez des animaux sacrifiés tardivement, 5 mois après l'injection et ayant reçu jusqu'à 11 injections de pulpe broyée, la résorption est complète ; au bout de 4 mois il ne persiste plus déjà que de très rares petits amas.

On peut noter les différentes phases de la résorption ; le tissu rénal est attaqué par les macrophages qui peu à peu phagocytent l'élément protoplasmique du tube, laissant la carcasse fibreuse intacte ; cette résorption se fait très rapidement, ce qui explique la production de néphrotoxines dès le 3e ou le 4e jour.

B. — ***Étude de la toxicité du tissu rénal.***

a) *Toxicité du rein d'un animal injecté à un animal d'une autre espèce.* —

(1) *Soc. biol.*, 28 février 1903.
(2) *Soc. biol.*, 23 nov. et 30 nov. 1907.

La toxicité du rein de cobaye pour le lapin est plus forte que la toxicité du rein de lapin pour le cobaye.

La mortalité est assez forte : 66,6 p. 100 entre le 15e et le 20e jour avec une adynamie progressive et des convulsions. On peut obtenir des survies assez longues (plus de 5 mois) en ne faisant que des injections de doses très progressivement croissantes.

L'amaigrissement est continu, l'albuminurie est en général abondante après une forte injection.

Les lésions histologiques du rein sont constantes et en rapport avec les doses injectées et le mode d'injection : cytolyse protoplasmique des 2e et 3e degrés en îlots ; ou bien, en cas de survie prolongée : sclérose en placards avec dilatation tubulaire et transformation du protoplasma ou atrophie progressive du tube contourné.

b) *Toxicité du rein provenant d'un animal d'une espèce pour un autre animal de la même espèce.* — Hulot et Ramond pour le cobaye, Castaigne et Rathery pour le lapin ont obtenu des résultats nettement positifs.

c) *Toxicité pour l'animal de son propre rein préalablement enlevé par néphrectomie et réintroduit dans sa cavité péritonéale.* — Castaigne et Rathery notent dans ce cas une mortalité élevée, alors que la néphrectomie simple est inoffensive ; on constate de l'amaigrissement, de l'albuminurie et des lésions histologiques très marquées des cellules des tubes contournés.

II. — NÉPHROTOXINES ET SÉRUMS NÉPHROTOXIQUES EXPÉRIMENTAUX

La néphrotoxicité du sérum, se produisant secondairement à l'injection de tissu rénal, n'est pas universellement admise; Delezenne, Bierry, Ascoli et Figari, Bierry et Pettit, Pearce l'ont obtenue avec certains groupements zoologiques (canard-lapin, chien-lapin), tandis que Schultze, Nefedieff, Albarran et Bernard, Pearce et Gnatowski ne la constataient pas avec le groupement cobaye-lapin, contrairement à Lindemann, Castaigne et Rathery (1).

Bierry, A. Pettit et G. Schaeffer concluent de leurs expériences que les injections de nucléo-protéides, de nucléines ou d'acide nucléinique provenant du rein, confèrent au sérum du lapin des propriétés néphrotoxiques (albuminurie, lésions rénales); ils se demandent du reste si la lésion rénale ainsi produite n'est pas productrice de la sérotoxie ; ils s'expliqueraient ainsi les expériences d'Albarran et Bernard qui, liant chez le lapin le pédicule rénal ou l'uretère, n'obtiennent un sérum néphrotoxique pour le lapin neuf que dans le cas où le rein non ligaturé est lésé.

Ce serait le rein altéré qui fabriquerait la néphrotoxine; un rein traité par des poisons minéraux (bichromate de potasse, Lindemann) est néphrotoxique pour l'animal neuf. Pearce admet que la spécificité zoologique des nucléo-protéides, nucléines et acide nucléinique ne joue qu'un rôle secondaire; en effet, en injectant à des lapins soit des nucléo-protéides de pancréas de bœuf, soit de l'acide nucléinique de pancréas de chien, cet auteur a ob-

(1) *Soc. biol.*, 21 déc. 1901.

servé que le sérum des animaux traités est hépatotoxique et néphrotoxique pour le chien, mais demeure sans action sur le pancréas.

Bierry et ses collaborateurs, en injectant au lapin des nucléo-protéides de levure de bière, obtiennent des lésions du rein et du foie, comparables à celles provoquées par les nucléo-protéides des parenchymes organiques des mammifères.

Nous sommes ainsi conduits à la discussion relative à la spécificité des sérums néphrotoxiques. Beebe admet cette spécificité; Pearce, Bierry et Pettit, Pearce et Jackson, Fiessinger la rejettent ; on constaterait à la fois des lésions rénales et hépatiques ; cependant Bierry et ses collaborateurs concluent que « les sérums néphrotoxiques obtenus exercent une action comparativement plus marquée sur le rein que sur le foie ». Walthard croit que les néphrotoxines sont plus toxiques pour le rein que pour les autres organes.

Castaigne et Rathery à la suite de leurs expériences admettent l'existence de néphrotoxines. Que le rein lésé par un autre agent que la néphrotoxine elle-même, en fabrique, rien n'est plus exact, mais ce fait que nous démontrerons plus loin n'apporte aucune infirmation à la production de néphrotoxines par l'injection de parenchyme rénal, bien au contraire. Ils ne pensent pas qu'on puisse par simple injection de sang déterminer des troubles et des lésions semblables. Quant à l'électivité des lésions pour le rein, ils auraient tendance à l'admettre sans pouvoir l'affirmer ni sans nier l'existence possible de lésions hépatiques concomitantes. — Des insuffisances de technique histologique ont conduit beaucoup d'expérimentateurs à nier des lésions manifestes ou à décrire comme telles des artefacts.

Nous démontrerons l'existence des néphrotoxines :

a) Par l'expérimentation *in vivo ;*

b) Par l'expérimentation *in vitro*.

A. — Étude « in vivo » des sérums néphrotoxiques.

Nefedieff et Metchnikoff estiment que le sérum normal n'est pas toxique aux doses employées. Bierry croit que certains sérums normaux (celui de l'oie par exemple) sont néphrotoxiques pour le lapin. Albarran et Bernard pensent que « l'albuminurie, les lésions rénales constatées à la suite de l'injection de sérum néphrotoxique ne sont que les conséquences de l'action générale du sérum ». Linossier et Lemoine (1) ont insisté sur la toxicité des sérums normaux. Il est non douteux que le sérum de certains animaux est doué d'un pouvoir lésionnel pour le rein (A. Pettit). Castaigne et Rathery se sont assurés que le sérum de lapin ou de cobaye, injecté à des animaux de la même espèce ou d'espèce différente (lapin à cobaye, cobaye à lapin), dans les mêmes conditions expérimentales que les sérums néphrotoxiques, ne déterminait que des troubles très inconstants et passagers ; il en est de même des lésions histologiques qui sont ou très légères ou plus fréquemment totalement absentes.

(1) *Soc. biol.*, 25 avril 1903.

La néphrotoxine peut exister sous 3 aspects différents : *hétéro*, *iso* et *autonéphrotoxines*.

Le sérum *hétéronéphrotoxique* est celui obtenu par l'injection à un animal, du rein provenant d'un animal d'une autre espèce. Le sérum devient toxique pour un animal de l'espèce à laquelle appartenait celui qui a fourni les reins de l'injection.

Le sérum *isonéphrotoxique* est celui qui est toxique pour l'espèce qui fournit le sérum. L'injection au lapin du rein provenant d'une espèce donnée fournit : une néphrotoxine active pour l'espèce qui a fourni le rein (hétéronéphrotoxine) et une néphrotoxine active pour l'espèce qui fournit le sérum (isonéphrotoxine).

Le sérum *autonéphrotoxique* est celui obtenu par l'injection de parenchyme rénal d'un lapin à ce même lapin.

Ces 3 types de néphrotoxines déterminent d'une part des troubles fonctionnels (mortalité, amaigrissement, albuminurie, etc.), et des lésions de cytolyse protoplasmique, constantes et très nettes ; en cas de survie un peu prolongée les lésions se présentent suivant le type chronique habituel (atrophie tubulaire, dilatation tubulaire et transformation protoplasmique) (fig. 32, A et B).

B. — Étude « in vitro » des sérums néphrotoxiques.

Castaigne et Rathery, en utilisant une technique spéciale (1), arrivent à comparer les effets *in vitro* sur de petits cubes de rein du sérum normal et des sérums néphrotoxiques. Leurs expériences aboutissent aux résultats suivants :

Les *sérums normaux* du cobaye et du lapin ramenés à $\Delta = -0^{\circ},78$ ne sont pas nocifs *in vitro* pour les reins de lapin et de cobaye.

Nous pouvons opposer à cette absence de pouvoir nocif des sérums normaux, les altérations manifestes constatées sur les coupes des fragments de rein qui ont été plongés dans un sérum rendu expérimentalement *néphrotoxique*. On discutait encore beaucoup sur l'existence de cette néphrotoxine ; les uns affirmaient, les autres niaient le pouvoir néphrotoxique de ce sérum, nous croyons que nos expériences *in vitro* tranchent absolument la discussion en faveur de la réalité de ce pouvoir néphrotoxique.

CONCLUSIONS

Des expériences précédentes, nous pouvons donc émettre les conclusions suivantes :

1° *L'injection de parenchyme rénal est très toxique pour l'animal ;*

2° *A la suite de cette injection, existe dans le sérum des animaux traités une néphrotoxine ;*

3° *L'existence de cette néphrotoxine est démontrée :*

a) In vivo : 1. *Par les troubles constatés chez l'animal injecté avec ce sérum (amaigrissement, convulsions, mort) ;*

(1) *Sem. méd.*, 23 sept. 1903 ; *Arch. méd. exp.*, sept. 1903 ; *Thèse Rathery*, 1905.

2. *Par la constance des lésions histologiques du rein des animaux ainsi traités ;*

b) In vitro : *Par les altérations causées par ce sérum néphrotoxique sur les morceaux de reins qui y sont plongés ;*

4° *Cette néphrotoxine se présente sous trois formes : hétéronéphrotoxine, isonéphrotoxine, autonéphrotoxine.*

III. — LES NÉPHROTOXINES FABRIQUÉES SPONTANÉMENT DANS L'ORGANISME PAR LE REIN MALADE

Le rein expérimentalement ou spontanément lésé peut-il, à la suite de cette altération, sécréter dans l'organisme même une néphrotoxine active ; on pourrait ainsi expliquer l'évolution spontanée et progressive des lésions au cours des néphrites (Hirsch et Maschke).

Pour résoudre cette question on peut procéder de deux façons :

1° En cas de lésion unilatérale d'un rein, étudier l'état du rein opposé ;

2° Prouver l'existence d'une néphrotoxine dans le sérum des animaux atteints de lésion rénale uni ou bilatérale.

1° ***Lésions unilatérales du rein. État du rein opposé.*** — Cette question depuis les premiers travaux de Castaigne et Rathery a suscité de nombreuses controverses. Castaigne et Rathery provoquaient chez le lapin et le chien des lésions unilatérales : ligature de l'artère rénale, ligature en masse du pédicule, ligature de l'uretère, pointes de feu, traumatismes unilatéraux (rupture sous-capsulaire, injection de grès stérilisé). Tandis que la néphrectomie unilatérale n'amenait aucun trouble morbide et ne déterminait aucune lésion histologique du rein restant, toutes les autres lésions unilatérales provoquaient de la diminution de poids, de l'albuminurie et une certaine mortalité.

De plus, les auteurs en suivant les animaux parfois pendant plus d'un an et en examinant le rein à des périodes différentes constataient des lésions très nettes du rein opposé : cytolyse protoplasmique en cas de courte survie, lésions chroniques par îlots (atrophie tubulaire, dilatation tubulaire et transformation du protoplasma). Ces auteurs concluaient que la lésion d'un seul rein retentit sur le rein du côté opposé (1).

Ces conclusions sont loin d'avoir été admises par tous les auteurs.

Bertensohn (2), après de nombreuses recherches, admet que « l'animal chez lequel on a lié un uretère ne peut passer pour sain, et un tel organisme présente un état identique à un organisme atteint de néphrite diffuse ». Ascoli et Figari (3), Anzilotti (4) arrivent aux mêmes conclusions, mais ce dernier auteur n'utilise pour la fixation du rein que des méthodes impar-

(1) *Soc. biol.*, 21 déc. 1901 ; *Science médicale*, 20 avril 1902.
(2) *Boln. Gaz. Botk.*, 1900, n°s 26 et 27.
(3) *Berl. klin. Woch.*, juin et juillet 1902.
(4) *Clinica Moderna*, 1903.

faites, il note, ce qui est inexact, des lésions du rein opposé en cas de néphrectomie.

Scott, Walthard, Jonnesco ne retrouvent que des lésions passagères, Wal-

Fig. 32. — Preuves expérimentales du retentissement des lésions d'un rein sur l'autre (Castaigne et Rathery). Tubes contournés du rein d'un lapin dont l'uretère du rein opposé a été lié.

A, lésions aiguës ; il existe sur cette coupe trois tubes à peu près sains et trois tubes présentant des lésions de cytolyse protoplasmique au second degré ; — B, lésions chroniques : sclérose très accentuée avec dilatation tubulaire, aplatissement de l'épithélium et disparition de la bordure en brosse.

thard admet cependant l'existence des néphrotoxines à l'encontre de Jonnesco.

A l'opposé des auteurs précédents, d'autres nient toute altération du rein opposé : Albarran et Bernard, Gosset, Pearce, Miss Sheldon Amos, Kawasoye, Maugeais, Berne-Lagarde, Camossa et Verliac, etc. Pour la plupart

de ces auteurs, l'existence de lésions dans le rein opposé provient d'une infection surajoutée : en cas de lésion aseptique, le rein opposé serait normal. Nous ne saurions souscrire à cette opinion (voir chapitre : Ligature de l'uretère, p. 319).

L'existence de lésions du rein opposé ne fait pas de doute, à notre avis. La seule objection de valeur résiderait dans l'existence de néphrite spontanée du rein du chien existant avant l'acte opératoire. Ces néphrites spontanées existent, nous avons été des premiers à attirer l'attention sur elles. Il serait cependant anormal que ces néphrites aient toujours existé chez nos animaux opérés de lésions unilatérales alors qu'elles eussent fait constamment défaut en cas de néphrectomie. D'autre part, le nombre des animaux expérimentés (80 animaux) permet également d'exclure en partie cette hypothèse. Enfin nous avons eu le soin, pour répondre à cette objection, de prélever dans certains cas un petit cube de rein opposé aux fins d'examen histologique lors de l'intervention sur l'autre rein, afin de pouvoir comparer les deux images (rein avant et après l'intervention).

Pour nous, les phénomènes qui se passent en cas de lésions unilatérales, sont dus à la résorption progressive du tissu rénal altéré. Nous pouvions apporter un argument de grande valeur à cette hypothèse par l'étude du sérum des animaux.

2° ***Propriétés néphrotoxiques du sérum des animaux atteints de lésions rénales uni ou bilatérales.***

Ce pouvoir néphrotoxique peut être étudié de deux façons : *in vivo* et *in vitro*.

A. — Étude « in vivo » des sérums. — On injecte aux animaux le sérum d'autres animaux atteints de lésions rénales.

a) *Lésions unilatérales.* — Nefedieff, le premier, étudia le sérum des animaux soumis à une ligature unilatérale de l'uretère, il obtint des résultats positifs ; le pouvoir néphrotoxique « paraît augmenté avec le temps, car le sérum recueilli 6 semaines après la ligature était plus toxique que celui qui a été pris seulement après 3 semaines ».

Ascoli et Figari eurent le tort d'identifier les constatations faites après la ligature unilatérale de l'uretère et la néphrectomie unilatérale. A notre avis, ils semblent faire confusion dans les résultats obtenus et leur travail semble plutôt théorique que basé sur des données anatomiques sérieuses. Albarran et Bernard concluent que dans un de leurs cas, le sang possédait des propriétés néphrotoxiques certaines et que dans les autres cas ces propriétés étaient nulles; mais, en réalité, ils constatent dans ces cas des lésions de cytolyse en îlots auxquelles ils ont le tort de n'attacher aucune importance.

b) *Lésions bilatérales.* — Lindemann (1) constate que le sérum des chiens qui ont eu une néphrite à la suite de l'introduction dans leur sang de chromate de potasse ou d'autres poisons rénaux, exerce une très forte action néphrotoxique sur d'autres chiens.

(1) *Centrabl. f. all. Path.*, XI, p. 308, 1900.

Rathery (1) reprend les expériences de Lindemann ; il provoque des lésions de néphrite par l'acide chromique et constate que le sérum des animaux ainsi traités est doué de propriétés néphrotoxiques vis-à-vis d'un autre animal.

B. — Étude « in vitro ». — a) *Lésions unilatérales.* — Castaigne et Rathery, en utilisant une technique spéciale, recherchent l'action *in vitro* du sérum sur le rein découpé en petits cubes ; il faut avoir soin d'éliminer l'action osmonocive et ramener le sérum à $\Delta = -0°,78$. Ils ont comparé le sérum de lapins néphrectomisés et celui d'animaux présentant une ligature unilatérale de l'uretère. Le premier ne lèse pas le rein, le deuxième, au contraire, détermine des altérations histologiques fort nettes.

b) *Lésions bilatérales.* — Ces mêmes auteurs recherchent les propriétés néphrotoxiques du sérum d'animaux atteints de néphrite expérimentale : néphrite mercurielle, néphrite par l'acide chromique. Ces sérums lèsent manifestement le rein.

Si on provoque des lésions de néphrite par des toxines bactériennes (toxine diphtérique) on constate d'une part que la toxine diphtérique ne lèse pas le rein *in vitro*, mais que le sérum des animaux traités par la toxine diphtérique et présentant une néphrite aiguë, est doué de propriétés lésionnelles *in vitro* très nettes sur le rein.

Conclusions. — L'étude *in vitro* du sérum des animaux atteints de lésions rénales nous montre que les substances pouvant léser le rein peuvent être classées en 3 catégories :

1° Substances agissant par osmonocivité (NaCl, p. ex.) ;

2° Substances lésant le parenchyme rénal une fois qu'elles sont introduites dans l'organisme : par exemple, toxine diphtérique ; ne jouissant pas par elles-mêmes des propriétés néphrotoxiques : substancs indirectement néphrotoxiques ;

3° Substances douées de propriétés néphrotoxiques directes.

Cette étude nous montre également que le sérum des animaux atteints de lésions rénales est doué de propriétés directement néphrotoxiques.

3° ***Des néphrotoxines en pathologie humaine.*** — Ces données expérimentales peuvent être transportées en clinique humaine.

Le sérum d'un homme normal n'est pas toxique *in vitro* pour le rein de lapin ou de cobaye, par contre, le sérum d'un homme atteint de néphrite est toxique *in vitro* pour le rein de lapin ou de cobaye.

Castaigne et Rathery concluent que les néphrotoxines existent chez l'homme comme chez l'animal ; elles sont douées de propriétés nocives vis-à-vis des tubes contournés du rein. Un rein lésé constitue pour son congénère une cause d'altération.

4° ***Lésions héréditaires du rein.*** — Delamarre, Moussu, Léri, Char-

(1) *Thèse Paris*, 1905.

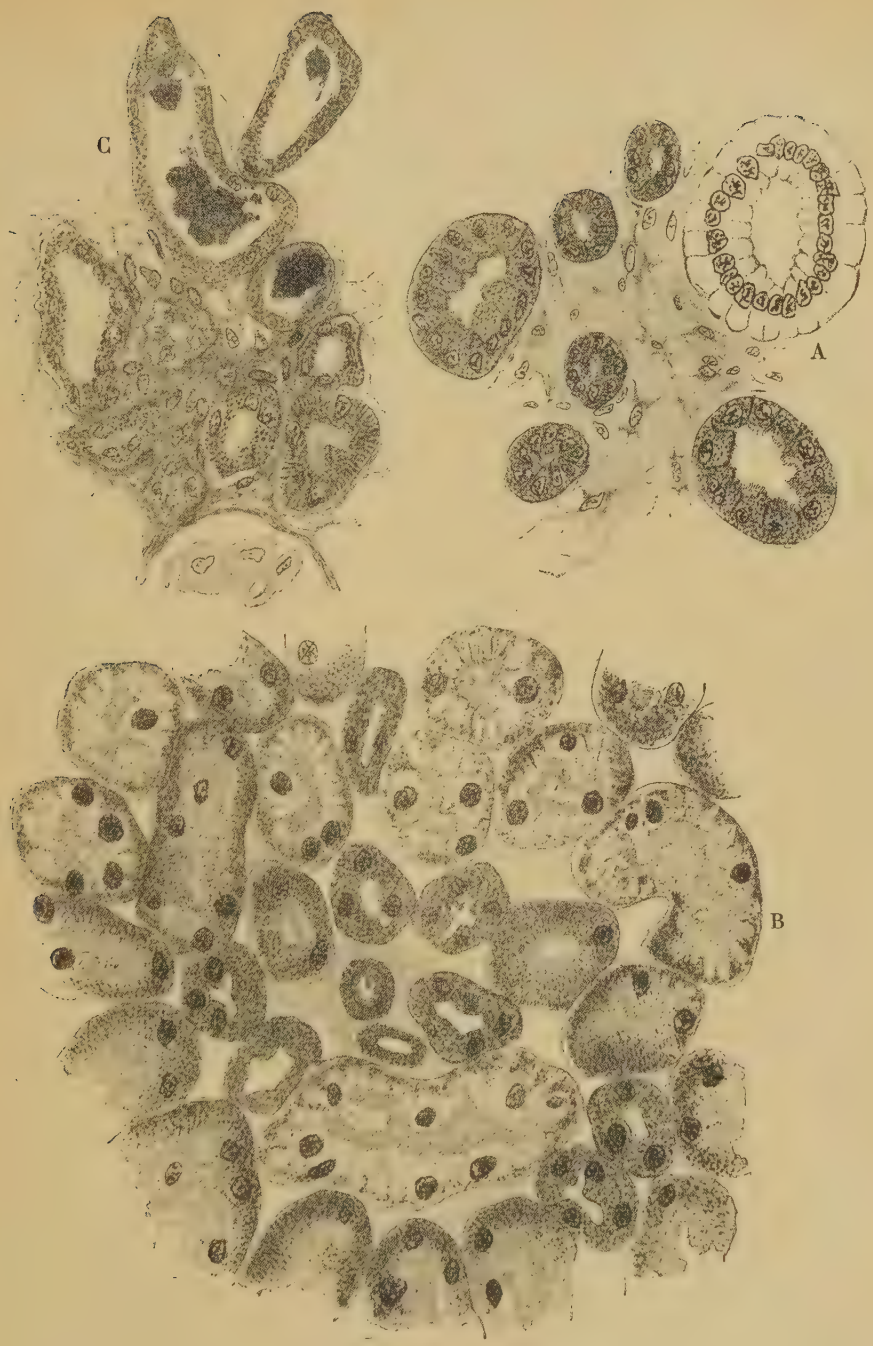


Fig. 33. — Preuves histologiques de l'hérédité en pathologie rénale (Castaigne et Rathery).

A, rein normal de fœtus de cobaye. Les tubes sont plongés dans un tissu embryonnaire très abondant qui a disparu lors de la naissance à terme; — B, rein de jeune lapin dont la mère avait été traitée par des injections rénales pendant qu'elle était pleine. Tubes contournés présentant des lésions de cytolyse protoplasmique du 2e degré, au milieu d'autres tubes paraissant sains; — C, rein de jeune cobaye dont la mère avait été traitée pendant qu'elle était pleine par des injections d'émulsion rénale. Lésions de néphrite chronique.

rin (1) déterminent chez des femelles pleines des lésions unilatérales du rein, ils constatent des altérations du rein des nouveau-nés.

Castaigne et Rathery ont repris systématiquement ces expériences en recherchant d'une part l'état des reins des nouveau-nés, d'autre part, les propriétés néphrotoxiques des liquides amniotiques. Ils concluent que l'injection de parenchyme rénal et de sérum hétéronéphrotoxique à la mère, la lésion unilatérale d'un rein (ligature de la veine rénale), la néphrite chronique chez la mère sont causes chez les descendants de lésions du tube contourné : ce sont surtout des lésions aiguës pendant la vie intra-utérine; après la naissance, ces altérations se manifestent par des lésions chroniques définitives, parcellaires et même des lésions aiguës surajoutées en cas d'intoxication massive de la mère (fig. 33, A, B, C). La constatation de lésions chroniques chez des animaux aussi jeunes peut surprendre au premier abord ; mais on peut faire la même observation chez des reins de nouveau-nés humains.

L'étude des reins de fœtus ou d'enfants morts immédiatement après la naissance, dont la mère était néphritique, les a conduits à édifier le rôle en pathologie humaine de la *débilité rénale héréditaire*.

(1) *Acad. Sciences*, 21 juillet 1902.

EXCRÉTION DE L'URINE

Par Ch. DUBOIS

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.

L'urine, formée par le rein, vient sourdre d'une manière continue, quoique en quantité variable, par les orifices de l'area cribrosa, au sommet des pyramides de Malpighi ; elle pénètre ainsi dans les petits calices, les grands calices et le bassinet. De là, elle passe à travers l'uretère pour gagner la vessie, où elle s'accumule ; elle est enfin expulsée périodiquement au dehors par le canal urétral, dans l'acte de la miction.

BASSINET ET URETÈRE

Le bassinet, formé par la réunion des grands calices, résultant eux-mêmes de la fusion des petits calices, représente la partie supérieure de l'uretère, dilatée en forme d'entonnoir. Le conduit urétéral qui lui fait suite, s'étend jusqu'au bas-fond de la vessie : il commence au niveau d'un léger rétrécissement (collet de l'uretère) qui marque le point de jonction de son extrémité supérieure avec le bassinet ; à son extrémité inférieure, il traverse obliquement la paroi musculaire de la vessie (portion intra-murale), se continue sous la muqueuse en un trajet plus ou moins long (portion intra-vésicale) et s'ouvre dans la cavité au niveau du méat urétéral. L'entrée de la portion intra-murale et le méat sont deux points rétrécis entre lesquels existe une dilatation de 3 à 4 mm. de diamètre : c'est l'ampoule (Alksne).

Les calices, le bassinet et l'uretère sont constitués par trois couches distinctes, une externe ou adventice, une moyenne de nature musculaire, une interne muqueuse, recouverte d'un épithélium stratifié. Au niveau de l'uretère la couche musculaire, la plus intéressante au point de vue physiologique, a une épaisseur de 3 à 5 mm. et représente la moitié, et plus, du diamètre de la paroi. Il est généralement admis que cette couche musculaire est décomposable en trois couches plus ou moins distinctes : une circulaire, de beaucoup la plus importante, entre deux couches longitudinales dont l'ex-

terne, la moins développée et formée seulement de faisceaux isolés, fait défaut dans la partie supérieure de l'uretère (Disse).

En s'engageant dans la paroi vésicale, l'uretère garde son individualité : la muqueuse se continue directement avec celle de la vessie à la partie inférieure du méat urétéral; à la partie supérieure, elle forme un repli à bord tranchant, la valvule urétérale, plus ou moins développée suivant les sujets. Les couches musculaires longitudinale externe et circulaire se terminent au point où le conduit aborde la vessie, et la longitudinale interne continue seule, nettement séparée par du tissu conjonctif de la musculature vésicale, pour aller se perdre dans la muqueuse qui entoure le méat urétéral et dans la valvule.

Nerfs du bassinet et de l'uretère. — Les nerfs du bassinet et de l'uretère sont fournis par les plexus rénal, spermatique et hypogastrique du sympathique. Le premier innerve le bassinet et la moitié supérieure de la portion abdominale, le second la moitié inférieure de cette portion, le troisième le segment pelvien qui reçoit, d'autre part, des filets provenant du parasympathique pelvien. Les fibres nerveuses, les unes myélinisées, les autres dépourvues de myéline, accompagnent les vaisseaux pour former dans l'adventice un plexus fondamental, dans lequel se trouvent de nombreux ganglions, plus volumineux vers les extrémités qu'à la partie moyenne de l'organe. De ce plexus fondamental se détachent des filets nerveux qui se rendent à la couche musculaire, mais la question de savoir si, dans cette couche, il existe (Dogiel, Protopopow) ou non (Engelmann) des ganglions nerveux, n'est pas résolue, malgré les recherches de nombreux auteurs : les travaux les plus récents de Westenhöfer et Wassink, de Hryntschak (1), qui a examiné de nombreuses séries de coupes pratiquées sur des uretères d'homme, de chat, de chien et de porc, sont en faveur de l'opinion d'Engelmann que la muqueuse et la musculature du bassinet et de l'uretère dans ses deux tiers supérieurs sont totalement dépourvues de ganglions. Satani a confirmé l'existence d'un plexus fondamental dans l'adventice et décrit un autre réseau sous-muqueux : d'après lui ces deux plexus s'anastomosent en traversant la couche musculaire, mais aucune fibrille nerveuse ne se termine entre les fibres musculaires.

PHYSIOLOGIE DU BASSINET ET DE L'URETÈRE

Le bassinet, avec ses calices, et l'uretère constituent un système musculaire à fibres lisses, dont les contractions rythmiques assurent le passage de l'urine du rein jusqu'à la vessie. Ces contractions revêtent la forme d'ondes péristaltiques qui commencent au bassinet, peut-être même au niveau des calices, se propagent tout le long de l'uretère, et se terminent à l'embouchure de ce conduit dans la vessie. Le péristaltisme du système pyélo-urétéral a pour but de pousser l'urine vers la vessie et aussi, pour certains auteurs,

(1) Hryntschak, *Zeits. f. Urol. Chir.*, XVI, 24 décembre 1924.

d'exercer une aspiration sur le liquide contenu dans les tubes urinifères. La progression de l'urine est également assurée en partie par la vis a tergo.

Méthodes d'examen des mouvements du bassinet et de l'uretère. — Pour étudier les mouvements du bassinet et de l'uretère, plusieurs méthodes ont été utilisées : l'examen direct de l'organe *in situ* (Donders, Vulpian, Engelmann, Ranvier, Protopopow, etc.) ou isolé de l'organisme (Sokoloff et Luchsinger), l'inscription des variations de la pression de l'urine dans le bassinet et dans l'uretère (Henderson, Lucas, Beresnegowsky); on a également enregistré les contractions de l'uretère séparé de l'organisme et maintenu en survie dans un liquide approprié : contractions des fibres longitudinales (Lina Stern), des fibres circulaires sur des anneaux urétéraux (Macht) (1), des fibres longitudinales et circulaires (dispositif très ingénieux de Pentimalli) (2). Les expériences ont été réalisées sur l'uretère de nombreux mammifères : chien, chat, lapin, cheval, cobaye, mouton, porc, rat. Il existe également quelques observations faites chez l'homme au cours d'interventions chirurgicales, et sur le bassinet des reins néphrectomisés. Les mouvements du bassinet ont été récemment l'objet d'une étude spéciale, chez l'homme, de Legueu et ses élèves Fey et Truchot, au moyen de la pyéloscopie et de la pyélographie. Il est possible enfin d'observer les contractions péristaltiques du méat urétéral sur des vessies exstrophiques ou par l'examen cystoscopique.

Description des mouvements du bassinet et de l'uretère. — D'après Lucas, le bassinet présente surtout des oscillations petites et fréquentes. Legueu (3), qui a étudié le mode et la durée de l'évacuation du bassinet, a observé également de petites contractions en masse de faible amplitude, de rythme court et rapide, et en outre des contractions partielles qui évacuent par bouchées le contenu du bassinet vers l'uretère, à la vitesse moyenne de 5 à 6 par minute. L'évacuation du bassinet, chez les sujets normaux, dure de 2 à 10 minutes.

L'uretère observé *in situ* chez le lapin (Engelmann) présente des ondes de contraction qui le parcourent du bassinet à la vessie : sur l'organe mis à nu sur une faible étendue, on voit d'abord un léger gonflement sur une longueur de 2 à 5 mm., provoqué par le passage de l'urine, poussée vers la vessie par la contraction de la partie de l'urètre située immédiatement au-dessus du point dilaté; en même temps le conduit se déplace légèrement vers le rein.

A la dilatation succède une contraction qui progresse vers la vessie : l'uretère s'amincit, prend la forme d'un cordon arrondi et pâlit complètement par suite de la compression de ses vaisseaux. Le relâchement qui s'observe ensuite est marqué par le retour de la coloration rosée de l'organe, qui reprend en même temps sa position primitive.

(1) Macht, *Journ. of Urology*, 1917, I, p. 97.
(2) Pentimalli, *Lo Sperimentale*, LXXVIII, fasc. IV-V, 1924, p. 457.
(3) Legueu, *C. R. Assoc. franç. Urol.*, XXVIe Congrès, Paris, 1926, p. 326.

Engelmann, comparant les mouvements de l'uretère à la révolution cardiaque, décompose l'onde péristaltique en 3 parties :

1° *Systole*, du début de la contraction jusqu'au relâchement ;

2° *Diastole*, du début du relâchement jusqu'au retour à la forme primitive ;

3° *Pause*, de la fin de la diastole au début de la systole suivante.

L'amplitude, la vitesse et la fréquence des contractions varient suivant l'espèce animale, et chez un même animal suivant le degré d'excitabilité et de conductibilité de la musculature urétérale au moment de l'observation : l'amplitude est généralement plus grande dans le tiers moyen de l'uretère ; la vitesse évaluée à 20 à 30 mm. par seconde chez le lapin par Engelmann, n'est pas la même dans les divers segments : Graves et Davidoff (1) ont, en effet, trouvé 18 mm. 3 par seconde dans le tiers supérieur, 15 mm. 4 dans le tiers moyen et 13 mm. 3 dans le tiers inférieur.

A l'examen du méat urétéral au cystoscope, on constate d'abord un soulèvement du bourrelet muqueux dans lequel se termine la couche musculaire longitudinale interne de l'uretère ; ce soulèvement est dû à la contraction de la portion intra-vésicale ou sous-muqueuse du conduit urétéral, et l'onde péristaltique qui lui correspond est parfaitement visible sous la muqueuse vésicale dans les cas où cette portion sous-muqueuse est anormalement longue. Puis le méat, en forme de fente dans sa position de repos, s'ouvre et devient circulaire, et un tourbillon d'urine fait irruption dans le liquide qui remplit la vessie ; puis le méat se ferme, devient punctiforme, et reprend enfin sa forme et sa position de repos après 1 à 2 secondes.

L'onde péristaltique peut donc être suivie à partir du bassinet et tout le long de l'uretère jusqu'à l'abouchement de ce dernier dans la vessie. Elle doit prendre naissance plus haut que le bassinet, vraisemblablement au niveau des calices : lorsqu'en effet un cathéter urétéral est introduit jusque dans un calice, on constate par l'orifice externe du cathéter un écoulement goutte à goutte périodique, et non continu, ce qui paraît bien traduire les contractions des parois de ce calice.

Dans sa traversée du système pyélo-urétéral, l'urine est soumise à une certaine pression qui, assez faible dans le bassinet, augmente peu à peu et atteint son maximum dans la région intra-murale de l'uretère (Trattner) (2), où elle est supérieure à celle qui existe dans la vessie. L'onde de contraction fait monter la pression intra-urétérale d'une quantité variable suivant l'espèce animale..

Les petites oscillations observées par divers auteurs, à côté des ondes péristaltiques, sur le bassinet et sur l'uretère présentent une certaine analogie avec les mouvements pendulaires de l'intestin, et il semble bien qu'elles ne jouent aucun rôle dans la progression de l'urine.

Origine et causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère. — L'uretère isolé de l'organisme est animé de mouvements péristaltiques tout à

(1) Graves et Davidoff, *Journ. of Urology*, X, n° 3, septembre 1923, p. 185.
(2) Trattner, *Journ. of Urology*, XI, mai 1924.

fait comparables à ceux que l'on observe sur l'organe *in situ;* si on divise l'uretère en plusieurs segments par des sections transversales, on observe que tous ces segments continuent, chacun pour son compte, à se contracter rythmiquement et spontanément, toujours dans le sens péristaltique, soit d'une manière synchrone, soit avec un rythme différent pour chaque segment (Engelmann, Stern). L'uretère est donc un organe doué, comme le cœur, de propriétés rythmiques et automatiques. Comme pour le cœur, la question s'est posée de savoir quelles étaient l'origine et les causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère : le rythme, tout le monde, ou presque, l'admet, est une propriété du tissu musculaire ; pour expliquer l'automatisme, on se trouve, comme pour le cœur, en présence de deux théories : myogène avec Engelmann, neurogène avec Protopopow.

Pour Engelmann, l'automatisme urétéral est une propriété de la fibre musculaire lisse, et les mouvements se propagent d'une cellule musculaire à l'autre sans participation de cellules ganglionnaires ou de fibres nerveuses. Parmi les faits sur lesquels Engelmann base son opinion, ceux qui paraissent les plus convaincants sont les suivants : l'uretère ne possède qu'une seule fibre nerveuse pour 25 à 50 fibres musculaires ; il n'est pourvu de cellules ganglionnaires que dans son tiers inférieur, alors que les mouvements péristaltiques s'observent en tous les points de l'organe ; l'excitation mécanique soit de l'adventice avec ses nerfs et ses ganglions, soit de la muqueuse, ne provoque pas de contractions si la couche musculaire n'est pas excitée en même temps.

Pour Protopopow, il existe des nerfs, des cellules nerveuses et des ganglions dans toutes les couches de l'uretère, et les mouvements de l'organe sont de nature réflexe.

Il n'est pas possible de développer ici tous les arguments invoqués en faveur de l'une ou l'autre théorie. On se contentera de donner les résultats de recherches récentes.

Boulet (1), au laboratoire de Wertheimer, a montré, sur l'uretère isolé, que le $BaCl^2$ accélère les mouvements de l'organe ou les provoque quand ils n'existent pas spontanément ; le chloral les arrête. Quand l'uretère est ainsi paralysé, il répond encore très bien à l'excitation mécanique ou électrique, et il suffit pour réveiller son activité d'ajouter du $BaCl^2$ dans la solution dans laquelle il a été intoxiqué. Le chloral, d'après l'opinion généralement admise, serait un poison spécifique des ganglions nerveux : son action paralysante sur l'uretère tendrait donc à prouver que c'est bien l'appareil nerveux ganglionnaire intrinsèque qui tient sous sa dépendance les mouvements rythmiques de cet organe. Satani (2) divise l'uretère en 3 segments : supérieur, moyen, inférieur, sur lesquels il fait agir la nicotine : il constate que dans chacun d'eux les mouvements sont d'abord accélérés, puis paralysés. Comme ce poison exerce son action sur les ganglions du sympathique et du parasympathique, Satani conclut de ses expériences que les divers segments de

(1) Boulet, *C. R. Société de biologie*, Paris, LXXVII, 1914 (2), p. 355.
(2) Satani, *American Journ. of Physiology*, 1919, XLIX, p. 474.

l'uretère possèdent des ganglions qui commandent aux mouvements de l'organe. Les conclusions de Boulet et de Satani sont donc en faveur de la théorie neurogène.

Hryntschak, confirmant au contraire l'opinion d'Engelmann, a observé des contractions péristaltiques dans des segments d'uretère de porc totalement dépourvus de ganglions.

Le problème n'est donc pas résolu, et le serait-il, qu'il faudrait encore savoir quelle cause agit soit sur les ganglions, soit sur la fibre musculaire pour les provoquer à l'activité. Cette cause nous échappe totalement, aussi bien pour l'uretère que pour le cœur et tous les organes à fonction automatique.

L'hypothèse a été émise que des hormones d'origine rénale entretiendraient l'activité de l'uretère : elle ne repose sur aucun fait expérimental.

Facteurs qui modifient les mouvements de l'uretère. — Si la cause principale nécessaire à la « mise en train » de l'uretère nous est inconnue, il en est d'autres, dont l'action est nettement établie, qui modifient et, le plus souvent, favorisent les mouvements de l'organe.

Excitations mécaniques. — La présence d'urine dans le conduit urétéral, et, en particulier, l'augmentation de la sécrétion urinaire, accélère les mouvements et augmente leur amplitude (Mulder, Donders). L'injection dans le bassinet de liquides divers (urine, solution de NaCl, eau distillée, esprit de vin) par une canule introduite à travers le parenchyme rénal (Protopopow) donne les mêmes résultats.

La distension mécanique de l'uretère isolé, par une solution de NaCl (Sokoloff et Luchsinger) ou par du liquide de Ringer (Pentimalli), produit d'abord une augmentation de la fréquence et de l'amplitude des contractions, au fur et à mesure que la pression s'élève : quand celle-ci atteint un certain niveau, les contractions isolées font place à des groupes de contractions (5, 6 et plus) séparés par des pauses qui durent quelques minutes. Si la pression augmente encore, on observe, par fatigue de l'organe, un arrêt des mouvements. Si on abaisse alors et progressivement la pression, les contractions réapparaissent d'abord par groupes, puis de nouveau isolées jusqu'au retour à la normale quand la pression est revenue à sa valeur primitive.

Cependant la présence d'urine dans la lumière du conduit, pas plus que sa distension ne sont indispensables pour l'apparition des mouvements rythmiques, puisque ceux-ci existent, d'une manière très marquée, dans l'uretère en survie, isolé suivant la méthode de L. Stern.

Excitations chimiques. — La fréquence des contractions urétérales est sous la dépendance de la nature du liquide (urine, solution de NaCl, eau distillée, esprit de vin) qui traverse l'uretère (Protopopow). La perfusion de l'organe avec des solutions d'acide urique et d'urée excite l'activité urétérale (Satani).

Action de la température. — La température exerce sur l'uretère une influence très marquée, observée déjà par quelques auteurs, mais surtout mise en évidence par L. Stern sur l'uretère isolé de cobaye : les contractions apparaissent à 37°-38° ; leur fréquence et leur amplitude augmentent jusqu'à 42°-43° (température optima) ; de 43° à 48° la fréquence augmente encore, mais l'amplitude diminue ; à 48°, les mouvements s'arrêtent par mort de l'uretère. Roth (1) donne 37°-39° comme température optima chez le chien, pour la fréquence et l'amplitude des contractions urétérales.

Influence de la circulation. — La suppression de la circulation dans les vaisseaux de l'uretère arrête les contractions, qui reprennent si la circulation est rétablie (Engelmann). La ligature des vaisseaux du rein, en particulier de l'artère rénale, dont une des branches fournit à la partie supérieure de l'uretère, celle de l'aorte au-dessus des artères rénales, accompagnée ou non de la ligature de la veine cave inférieure au-dessus des veines rénales, ont pour conséquence l'arrêt des mouvements urétéraux (Protopopow), qui est indépendant de la suppression concomitante de la sécrétion urinaire : les contractions reprennent, en effet, assez fréquemment par suppléance circulatoire.

Influence de l'asphyxie. — Vulpian, dans des expériences sur des chiens curarisés, constate que la suppression de la respiration artificielle provoque l'arrêt des mouvements urétéraux. Protopopow, dans l'asphyxie aiguë, observe d'abord de violentes contractions de l'uretère, qui diminuent ensuite de fréquence et d'amplitude jusqu'à l'arrêt complet, qui précède celui du cœur. L'uretère isolé en survie (Stern) est activé par l'oxygène, paralysé au contraire quand celui-ci fait défaut. L'acide carbonique en excès produit une légère excitation de l'organe, suivie d'une inhibition, qui se termine par la mort ; si l'action du CO^2 est de courte durée, l'uretère peut reprendre son rythme normal.

Parmi les facteurs qui activent la progression de l'urine dans l'uretère, il y a lieu de citer encore les contractions du diaphragme et des muscles abdominaux, le péristaltisme intestinal et les pulsations artérielles, auxquels s'ajoutent chez l'homme l'action de la pesanteur. Le rôle de celle-ci doit cependant être bien faible, car chez les animaux, dont l'attitude est horizontale, le passage de l'urine du rein à la vessie se fait dans d'excellentes conditions, et chez les sujets que l'on place en position de Trendelenbourg, au cours d'opérations chirurgicales, la vessie se remplit d'urine tout aussi bien, semble-t-il, que dans la station debout.

La fatigue ralentit les mouvements de l'uretère, et les arrête complètement si elle atteint un degré excessif.

(1) Roth, *Amer. Journ. of Physiology*, 1917, XLIV, p. 275.

INNERVATION EXTRINSÈQUE DE L'URETÈRE

Les expériences de nombreux auteurs sur l'innervation extrinsèque de l'uretère ont donné des résultats qui sont loin d'être concordants. D'après les données classiques, deux nerfs exercent une action sur la motilité urétérale : le nerf splanchnique et la branche anastomotique du ganglion mésentérique inférieur et du plexus hypogastrique, ou nerf hypogastrique.

Nerf splanchnique. — L'excitation du bout périphérique du splanchnique (Protopopow) accélère les mouvements de l'uretère ; la section du nerf les arrête. Dans les mêmes conditions expérimentales que ce dernier auteur, Lina Stern observe des effets inverses. Pour expliquer le désaccord dans les résultats obtenus, Stern tend à admettre que le splanchnique contient à la fois des fibres accélératrices et des fibres inhibitrices, et que, suivant le cas, l'excitation des unes l'emporte sur celle des autres, et inversement.

Nerf hypogastrique. — L'excitation du bout périphérique du nerf hypogastrique provoque l'accélération de l'uretère (Protopopow, Fagge, Stern).

L'uretère serait soumis, d'après l'opinion généralement admise, à deux influences émanant du système nerveux central, l'une inhibitrice qui lui parviendrait par le splanchnique ; l'autre, accélératrice, qui lui serait transmise en partie par le nerf hypogastrique, en partie par le splanchnique. L'innervation extrinsèque de l'uretère, fibres accélératrices comme fibres inhibitrices, serait donc exclusivement d'origine sympathique.

Les expériences récentes de Satani, confirmées par les résultats de ses propres recherches et de celles d'autres physiologistes sur la pharmacologie de l'uretère (voir ci-dessous), ont montré que cet organe reçoit également des filets d'origine parasympathique, par le nerf pelvien : l'excitation mécanique ou électrique de ce nerf provoque des contractions énergiques du conduit urétéral. Satani a pu suivre anatomiquement de petits filets nerveux allant du nerf pelvien jusqu'à l'uretère.

Le même auteur a, d'autre part, observé comme Protopopow, l'action excitatrice du splanchnique sur les contractions urétérales. Il a enfin constaté que l'excitation de filets nerveux très fins qui se détachent du ganglion mésentérique inférieur pour se rendre à l'uretère ralentit les mouvements de cet organe.

Pour Satani, l'uretère reçoit donc des fibres accélératrices à la fois par le sympathique (nerf splanchnique) et par le parasympathique pelvien (nerf pelvien) et des fibres inhibitrices par le sympathique (filets provenant du ganglion mésentérique inférieur).

Centres. — Pour les partisans de la théorie neurogène les ganglions nerveux intra-urétéraux jouent le rôle de centres réflexes périphériques pour les mouvements de l'organe. L'existence d'autres centres dans l'axe cérébro-spinal est probable : Valentin a constaté, en effet, que l'excitation de certaines parties du système nerveux central provoque des contractions urétérales chez les animaux récemment tués ; toutefois Stern, à la suite de nombreuses expériences (excitation de diverses régions de la moelle, piqûres du bulbe)

n'a pu localiser en aucun point soit des centres accélérateurs, soit des centres inhibiteurs.

Nerfs centripètes. — L'existence de nerfs centripètes ayant leur origine dans l'uretère lui-même paraît bien démontrée par les vives douleurs (coliques néphrétiques) qui accompagnent les contractions réflexes énergiques, provoquées par la présence de corps étrangers (calculs) dans la lumière du conduit.

D'autres nerfs centripètes sont également capables de conduire des excitations qui retentissent par un mécanisme réflexe sur les mouvements de l'uretère : ceux-ci sont, en effet, accélérés par la distension vésicale (Sampson, Graves et Davidoff) ou, au contraire, inhibés lorsque cette distension est exagérée. Stern a, d'autre part, constaté que l'excitation du bout central du nerf hypogastrique provoque, par voie réflexe, l'arrêt des contractions urétérales.

PHARMACOLOGIE DE L'URETÈRE

On a expérimenté sur l'uretère l'action de nombreux poisons ; parmi les faits recueillis au cours de ces recherches pharmacologiques, il y a lieu d'insister surtout sur ceux qui ont permis, mieux que l'expérimentation physiologique, de résoudre le problème de l'innervation. Les résultats ne sont pas entièrement concordants, — ce qui est dû à l'emploi de solutions toxiques de concentration variable, au choix d'animaux différents pour l'examen des uretères, etc., — mais de l'ensemble des travaux publiés à ce sujet se dégagent des notions qui paraissent suffisamment établies.

L'adrénaline, que l'on fait agir sur l'uretère isolé (Boulet), sur des segments d'uretère excisé (Roth, Macht, Penfield (1), Satani) ou sur l'uretère *in situ* (Satani), augmente le rythme, le tonus et l'amplitude des ondes péristaltiques. L'ergotoxine agit comme l'adrénaline (Macht, Satani). On a ainsi la preuve que la paroi urétérale reçoit des fibres d'origine sympathique.

La pilocarpine (Morat, Macht, Satani, Pentimalli et d'autres), la physostigmine (Macht, Satani), accélèrent les mouvements de l'uretère, l'atropine, à larges doses, les paralyse, ce qui prouve que cet organe reçoit également des fibres d'origine parasympathique.

En expérimentant sur des segments d'uretère provenant de trois régions différentes, Satani a vu que l'action de l'adrénaline est plus marquée sur le segment supérieur, celle de la physostigmine sur le segment inférieur, et que les deux poisons agissent au même degré sur le segment moyen. Il en a conclu que l'extrémité supérieure de l'uretère (et le bassinet) est innervée surtout par le sympathique, l'inférieure par le parasympathique, et la partie moyenne d'une manière égale par les deux.

On ne reviendra pas ici sur l'action de la nicotine, déjà signalée précédemment (voir origine et causes du rythme et de l'automatisme de l'uretère) ; parmi les autres poisons, il convient de citer la cocaïne qui augmente

(1) Penfield, *Amer. Journ. med. Sc.*, 1920, CLX, p. 36.

(Roth, Pentimalli), puis diminue (Pentimalli) l'activité urétérale, la morphine dont l'action excitante se poursuit pendant une heure et plus (Pentimalli) et la caféine, accélératrice des mouvements à faible dose (Protopopow, Pentimalli), inhibitrice à doses élevées (Protopopow).

Absorption par l'uretère et le bassinet. — Au cours de ses recherches pharmacologiques, Macht (1) a constaté que l'aconitine, la cocaïne, l'apomorphine et le cyanure de potassium étaient facilement absorbés à travers les parois de l'uretère et du bassinet.

MOUVEMENTS ANTIPÉRISTALTIQUES DE L'URETÈRE

L'uretère, dans les conditions normales, ne présente pas de mouvements antipéristaltiques (Valentin, Donders, Vulpian, etc.). Cependant, l'excitation mécanique ou électrique de l'uretère *in situ*, ou isolé de l'organisme (Vulpian, Engelmann, Sigmund Mayer, etc.), provoque des contractions qui le parcourent dans les deux sens, péristaltique vers la vessie, antipéristaltique vers le rein. L'excitation chimique donne les mêmes résultats ainsi que l'ont montré Penfield et d'autres en déposant un cristal de $BaCl^2$ sur la surface de l'uretère.

Ranvier a également observé, chez le rat, des contractions antipéristaltiques dans le segment vésical de l'uretère, après ligature de ce conduit en son milieu, alors que dans le segment rénal les mouvements gardaient leur péristaltisme normal : il en avait conclu que l'uretère possède deux centres d'excitation motrice, l'un rénal et l'autre vésical.

Lewin et Goldschmidt ont enfin constaté, chez le lapin, que le reflux de liquide de la vessie vers l'uretère, lorsque, dans certaines conditions, le méat urétéral a été forcé, donne naissance à une onde antipéristaltique qui tend à pousser le liquide vers le bassinet.

Les mouvements antipéristaltiques que l'on provoque ainsi par des artifices expérimentaux sont donc des mouvements anormaux, et les récentes recherches de nombreux auteurs ont nettement confirmé que l'on n'observe jamais sur l'uretère de mouvements antipéristaltiques spontanés.

Occlusion du méat urétéral. — Le méat urétéral, nous l'avons vu précédemment, s'ouvre d'une manière active et suivant un certain rythme pour livrer passage à l'urine poussée par les contractions péristaltiques ; mais il a aussi un autre rôle très important, celui d'empêcher le reflux vers l'uretère et le bassinet de l'urine accumulée dans la vessie.

L'occlusion du méat est assurée par des moyens anatomiques et des moyens physiologiques : le repli de la muqueuse à la partie supérieure du méat (valvule urétérale) et surtout la disposition oblique des conduits urétéraux à leur entrée dans la vessie (c'est en somme la véritable valvule) ferment le méat par un phénomène « passif » purement mécanique : si l'on injecte du liquide, sous une pression excessive, dans la vessie du cadavre chez l'homme (Sappey) ou chez les animaux (Lewin et Goldschmidt) on

(1) Macht, *Journ. of Urology*, 1918, II, p. 481.

pourra faire éclater la vessie, mais on n'arrivera pas à faire pénétrer le liquide dans l'uretère. On ne réussit pas plus à forcer le méat chez l'animal vivant, à condition que la vessie reste flasque (Lewin et Goldschmidt, Courtade et Guyon).

La contraction de la musculature vésicale, d'autre part, contribue « activement » à l'occlusion du méat urétéral : Courtade et Guyon ont, en effet, montré que la section de la sangle musculaire vésicale qui entoure la portion intra-murale de l'uretère permet d'obtenir, à coup sûr, le refoulement dans ce conduit du liquide injecté sous pression dans la vessie.

Reflux urétéral. — Si l'occlusion du méat n'est pas parfaite, il se produit un reflux de l'urine de la vessie dans l'uretère. A l'état normal, ce reflux est exceptionnel chez l'homme, sinon impossible (Pavone) (1); expérimentalement, on le provoque difficilement chez le chien (Courtade et Guyon), un peu plus facilement chez le chat (Graves et Davidoff), très aisément, au contraire, chez le lapin (Lewin et Goldschmidt), mais, pour cela, il est nécessaire que la vessie entre en contraction au moment où l'on injecte du liquide dans sa cavité, et une injection brusque de 15 à 20 cmc. suffit alors à forcer l'entrée de l'uretère, tandis que dans une vessie flasque, se laissant distendre passivement, on introduit facilement 100 à 200 cmc. sans qu'il y ait passage du liquide dans le conduit urétéral. Le reflux dépend donc uniquement de l'état de contraction ou de relâchement du muscle vésical.

Les contractions péristaltiques de l'uretère opposent également une certaine résistance au reflux vésico-urétéral ; Draper et Braasch ont, en effet, constaté, dans des expériences sur le chien, qu'après section du méat sur une étendue de 1 cm. environ, il était presque impossible de faire pénétrer dans l'uretère et le bassinet un liquide injecté dans la vessie.

PHYSIO-PATHOLOGIE DU BASSINET ET DE L'URETÈRE

Le bassinet et l'uretère sont surtout des organes musculaires, dont les contractions péristaltiques assurent, comme on l'a vu, la progression de l'urine du rein vers la vessie.

Toutes les causes, soit mécaniques (rétrécissements de l'urètre, hypertrophie prostatique, etc.), soit d'origine inflammatoire (urétérites) ou nerveuse (affections médullaires, lésions des nerfs périurétéraux), qui agissent directement ou indirectement sur le cours de l'urine pour le ralentir ou l'arrêter complètement, provoquent de profondes modifications dans la structure et le fonctionnement de la musculature du système pyélo-urétéral. Des recherches expérimentales ont été faites par nombre d'auteurs pour reproduire et étudier ces désordres : on a surtout examiné les effets de l'obstruction, partielle ou totale, de l'uretère ; on a également pratiqué la section, suivie de suture, de ce conduit, son énervation, ainsi que celle du bassinet et de tout le hile du rein.

(1) Pavone, *Ann. ital. d. Chirurgia*, 1926.

D'une manière générale, on observe à la suite de ces diverses opérations une dilatation considérable de l'uretère et du bassinet. Les contractions péristaltiques persistent pendant un certain temps ; elles sont même plus énergiques d'abord par suite de l'hypertrophie de la musculature ; elles s'affaiblissent ensuite progressivement, et on observe finalement une atonie complète du système pyélo-urétéral.

VESSIE ET URÈTRE

La vessie et les portions prostatique et membraneuse de l'urètre constituent, au point de vue physiologique, un système dont les diverses parties fonctionnent synergiquement, pour permettre, d'une part, l'accumulation dans le réservoir vésical de l'urine qui s'y trouve projetée par les contractions urétérales, et, d'autre part, l'évacuation de ce liquide au dehors.

NOTIONS ANATOMIQUES

Deux groupes de fibres musculaires, suivant les données classiques, contribuent à ces deux fonctions ; les unes constituent le detrusor urinae : ce sont les fibres lisses longitudinales et circulaires, réparties en trois couches plus ou moins distinctes, qui correspondent à ce que l'on appelle le sommet, le corps et le fond de la vessie, à l'exception du trigone de Lieutaud ; les autres comprennent le sphincter externe, et l'ensemble des fibres lisses qui participent à la formation du sphincter interne de Henle. L'étude anatomique de ce dernier a été poursuivie par de nombreux auteurs (Kalischer, Griffith, Versari, Heisz) sans que l'accord ait été réalisé sur ses limites exactes. Dans un travail récent (1921), qui intéresse particulièrement le physiologiste, Young et Wesson (1) donnent une description de la musculature du col de la vessie et du trigone, qui les conduit à une interprétation toute nouvelle du mécanisme par lequel se fait l'ouverture de l'orifice vésical pendant la miction : le sphincter lisse est, suivant ces auteurs, constitué par deux anses, supérieure et inférieure, de fibres musculaires : pour la formation de la première (qui paraît correspondre à ce que Heisz (2) a décrit précédemment sous le nom de detrusorschlinge) deux branches se détachent, de chaque côté de la ligne médiane, de la couche longitudinale de la partie inférieure de la vessie et passent au-dessus de l'urètre qu'elles encerclent, sans constituer de raphé, dans sa portion juxta-vésicale. Pour former la seconde, deux prolongements de la couche de fibres circulaires, partant également de la partie inférieure de la vessie, se dirigent obliquement vers l'urètre jusqu'au delà du col vésical, passent au-dessous du conduit qu'elles

(1) Young et Wesson, *Archives of Surgery*, July 1921, vol. III, p. 1-37.
(2) Heisz, *Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abteil.*, 1915.

contournent pour aller se terminer sur sa face supérieure dans la région opposée au verumontanum.

Le muscle du trigone est une entité définie ; il est constitué par des fibres qui s'étendent en éventail à partir des orifices urétéraux, et se superposent aux couches musculaires de la vessie ; arrivées au bord postérieur de l'orifice vésical, ces fibres forment sur la face postérieure de l'urètre prostatique une couche longitudinale qui se prolonge jusqu'au delà du verumontanum.

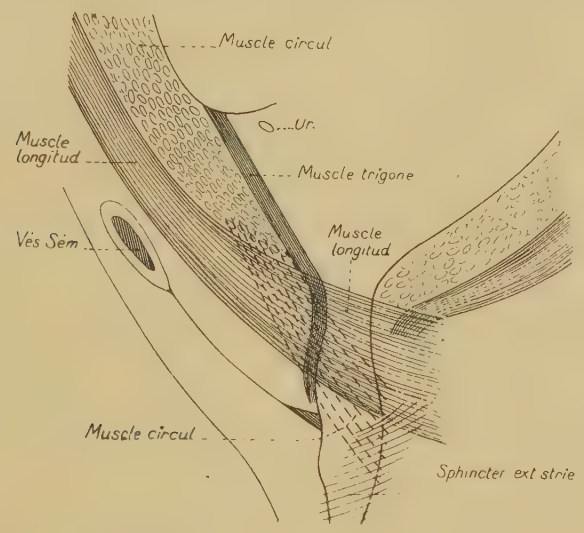


Fig. 1. — Constitution du col vésical (d'après Young et Wesson).

L'indépendance de ce muscle est confirmée par son innervation qui comprend uniquement des fibres d'origine sympathique alors que le fond vésical contient à la fois des fibres sympathiques et parasympathiques (recherches pharmacologiques de Macht). Elle est également démontrée par l'embryologie : ce muscle est d'origine mésodermique tandis que le fond de la vessie dérive de l'ectoderme (Wesson).

NERFS DU SYSTÈME URINAIRE VÉSICO-URÉTRAL

Les nerfs de la vessie et de la musculature sphinctérienne lisse ont une double origine :

— Sympathique par les nerfs hypogastriques ;

— Parasympathique par les nerfs pelviens, ou nerfs érecteurs d'Eckhard.

Les nerfs honteux internes, d'origine cérébro-spinale, fournissent des filets au sphincter strié, par leur branche périnéale.

Tous ces nerfs contiennent des fibres motrices et des fibres sensibles.

Nerfs hypogastriques. — Le trajet des filets sympathiques est le suivant : racines antérieures des 2e à 4e L. (chien), 2e à 5e L. [(chat, lapin) Langley et Anderson]. 1re à 5e L. [(singe) Sherrington] — rameaux blancs, — chaîne sympathique, — nerfs mésentériques, — ganglion mésentérique inférieur, — nerfs hypogastriques, — plexus vésical, — paroi vésicale. La majorité des fibres ont leur relai dans le ganglion mésentérique inférieur (Langley et Anderson), d'autres dans le plexus vésical, ou dans la paroi vésicale (Stewart) ; elles sont pour la plupart dépourvues de myéline. Envi-

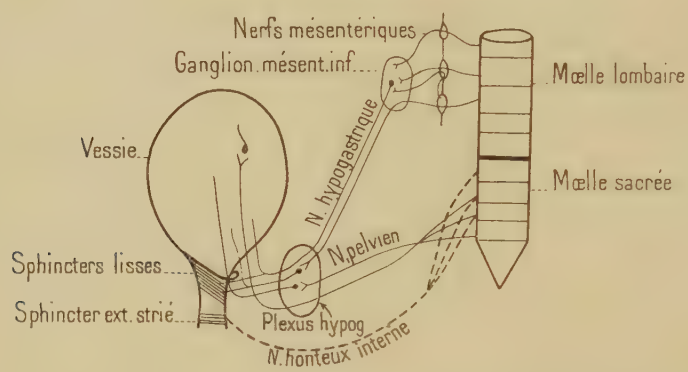


Fig. 2. — Schéma de l'innervation vésicale (d'après Dennig)

ron 1/10 d'entre elles sont afférentes, les 9/10 sont efférentes (Langley et Anderson).

Chez l'homme, au lieu de deux nerfs hypogastriques on trouve deux réseaux nerveux, — plexus hypogastriques ; les filets proviennent de la partie supérieure de la moelle lombaire, et très probablement aussi (au moins pour les fibres sensibles) de la partie inférieure de la moelle dorsale (Head et Riddoch).

Nerfs pelviens. — Les filets parasympathiques sortent de la moelle par les racines antérieures des S_1 à S_3 (chat), S_1 à S_4 (chien), S_2 à S_5 (lapin) [Langley et Anderson], S_1 à S_3 (singe) [Sherrington]. Ils forment les nerfs pelviens qui, sans aucun contact avec la chaîne sympathique, se divisent en deux branches principales, une qui va au rectum, l'autre au plexus vésical, et de là à la vessie. Le relai des fibres se fait surtout dans la paroi vésicale elle-même, pour quelques-unes d'entre elles dans le plexus vésical. Toutes les fibres sont myélinisées ; 1/3 sont afférentes, 2/3 efférentes.

Chez l'homme, les fibres sortent de la moelle par S_3 et S_4, et fréquemment aussi par S_2 (Waldeyer).

Nerfs honteux. — Les nerfs honteux tirent leur origine de L_7, S_1 et S_2 chez le chien (Ellenberger et Baum), chez l'homme de S_2 à S_4, et aussi quelquefois de S_1 (Waldeyer).

PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME VÉSICO-URÉTRAL

Il n'y a pas lieu d'étudier ici, pas plus qu'on ne l'a fait d'ailleurs pour le bassinet et l'uretère, les propriétés du detrusor, en tant que muscle à fibres lisses, ni celles des sphincters qui sont exposées dans une autre partie de cet ouvrage. On examinera le rôle que joue le système vésico-urétral, d'une part dans l'accumulation de l'urine dans la vessie (remplissage du réservoir et contention du liquide) et d'autre part dans l'évacuation de l'urine au dehors dans l'acte de la miction.

MÉTHODES DE RECHERCHE

Pour l'étude des fonctions du système vésico-urétral, on a employé diverses méthodes : la mesure de la pression intra-vésicale chez l'homme (Mosso et Pellacani (1), Genouville (2) et d'autres) et chez les animaux (nombreux auteurs) au moyen d'un cathéter introduit dans la vessie et mis en communication avec un manomètre à eau ; celle de la pression intra-urétrale (urètre prostatique) par le même dispositif (Barrington); l'examen direct et l'inscription graphique des variations de la colonne manométrique provoquées par les contractions de la vessie en place (Mosso et Pellacani, Elliott, Sherrington, et d'autres) ou isolée (Abelin, Stewart, Roskam, Bentrop, etc...).

Chez l'homme, on a eu recours également à la cystoscopie, à la cystoradioscopie et la cystoradiographie, et à l'examen direct du jet de l'urine.

Dans les recherches sur l'innervation, de nombreux auteurs ont excité les nerfs périphériques et certaines régions du système nerveux central chez divers animaux (chien, chat, lapin, singe, etc.) ; on a pratiqué la section séparée ou simultanée des nerfs qui se rendent à la vessie et à l'urètre prostatique, et celle de l'axe cérébro-spinal à différents niveaux, et examiné les troubles fonctionnels immédiats ou tardifs consécutifs à ces sections. On a aussi étudié l'influence de certains poisons sur les contractions de bandes musculaires et de segments annulaires, prélevés en divers points de la vessie (études pharmacologiques de Boeminghaus, Young et Macht). Les observations cliniques (Müller, Claude et Lhermitte, Guillain et Barré, Head et Riddoch) ont complété, d'une manière très heureuse, les recherches expérimentales.

REMPLISSAGE DE LA VESSIE

Dans les conditions normales, l'urine venant des uretères remplit lentement la vessie qui se dilate progressivement.

(1) Mosso et Pellacani, *Archiv. ital. de Biol.*, vol. I, 1882.
(2) Genouville, *Thèse de Paris*, 1894.

Pression intra-vésicale. — Si l'on injecte peu à peu de l'eau dans un ballon de caoutchouc ou dans la vessie, examinée vingt-quatre heures après la mort (Osborne), on constate que la pression du liquide, nulle au début, s'accroît proportionnellement à l'augmentation du contenu, abstraction faite de certains facteurs (coefficient d'élasticité, changement de forme de l'organe), qui modifient légèrement les résultats observés. Il n'en est pas de même pour la vessie vivante, dans laquelle la pression reste presque constante pour des variations de volume assez importantes du contenu. Ce fait, signalé déjà par P. Dubois (1876) a été bien étudié par Mosso et Pellacani (1882) dans des expériences sur l'homme et sur le chien : ces auteurs ont montré : 1° que la pression n'est jamais nulle dans la vessie, même quand l'organe a été vidé aussi complètement que possible ; 2° que la vessie peut, d'un instant à l'autre, contenir des volumes de liquide très différents sous une seule et même pression : 10 ou 90 cmc. sous une pression de 10 cm. d'eau, 50 ou 150 cmc. sous une pression de 15 cm. Ils virent de plus que chez l'homme normal le besoin d'uriner survient lorsque la pression intravésicale est d'environ 18 cm. d'eau, et que ce besoin est sous la dépendance de la pression dans le réservoir, et non de la quantité de liquide qui s'y trouve contenue : chez un même sujet, la sensation de vessie pleine prend naissance, suivant les circonstances, avec des volumes différents du contenu vésical.

Rôle du detrusor dans le remplissage de la vessie. — Le maintien d'une pression presque constante dans la vessie avec un contenu de volume variable est rendu possible par une propriété du detrusor, que possèdent également d'autres viscères creux, tels que l'estomac : le muscle répond à une augmentation de volume par une sorte de diastole active, à une diminution par une systole, également active, qui sont l'une et l'autre proportionnelles à cette augmentation ou à cette diminution. En s'adaptant ainsi à son contenu, le muscle vésical prend une configuration nouvelle, qu'il maintient ensuite en se contractant d'une manière statique. Sherrington (1) a assimilé la contraction statique du muscle vésical à celle qu'il a décrite dans les muscles du squelette et particulièrement étudiée sur le chat décérébré sous le nom de « reflex postural contraction » — contraction réflexe d'attitude — dont l'une des caractéristiques est la propriété que possèdent ces muscles de maintenir la même tension avec des longueurs différentes, et par comparaison il a proposé d'employer le terme de « posture » — attitude — en parlant de la vessie : on dira, par exemple, qu'elle a une attitude de 50 ou 200 cmc. quand elle contiendra 50 ou 200 cmc. de liquide, ce qui signifiera implicitement que dans l'un et l'autre cas elle peut exercer une seule et même pression sur son contenu.

Le tonus — l'attitude — du detrusor est entretenu par un réflexe qui a son point de départ dans la vessie elle-même (voir Innervation).

(1) Sherrington, *Brain*, vol. XXXVIII, 1915, p. 213-218.

CONTENTION DE L'URINE DANS LA VESSIE

La contention de l'urine dans la vessie est assurée par l'occlusion des méats urétéraux qui empêche son reflux vers le rein, et par la contraction tonique des sphincters qui, dans l'intervalle des mictions, s'oppose à son évacuation par l'urètre.

On a vu précédemment le mécanisme de l'occlusion du méat urétéral (voir Uretère) : l'appareil qui ferme la vessie du côté de l'urètre n'est pas un simple anneau, mais un véritable tube musculaire qui s'étend tout le long de la portion prostatique de l'urètre, depuis le col vésical jusques et y compris la portion membraneuse. Il est constitué par le sphincter interne à fibres lisses, dont la structure, on l'a vu précédemment, est très complexe, et par le sphincter externe strié. Sur une partie de son trajet, ce tube est complètement entouré par la prostate qui participe, elle aussi, par sa musculature, à la fermeture de la vessie. La puissance d'occlusion du tube n'est pas la même dans toute son étendue : l'extrémité inférieure, vers l'urètre membraneux, constituée par des fibres lisses et le sphincter strié, ne se laisse forcer, ainsi que l'ont montré Courtade et Guyon (1), que par une pression de 70 à 100 cm. d'eau, tandis qu'une pression de 12 à 15 cm. triomphe de la résistance de l'extrémité supérieure, supra-prostatique, où agissent surtout les arcs qui prolongent les fibres longitudinales et les fibres circulaires du detrusor. Chacune de ces parties du tube peut cependant à elle seule empêcher la sortie de l'urine : dans l'éjaculation, l'extrémité inférieure est largement ouverte alors que la supérieure est fermée, et s'oppose au passage du liquide contenu dans le réservoir vésical. Chez la femme, où la contention de l'urine est suffisante, quoique moins parfaite que chez l'homme, le sphincter est à peu près réduit aux seules fibres lisses qui correspondent à celles de la portion supra-prostatique de l'urètre masculin. On peut, d'autre part, sectionner, réséquer partiellement (dans les spasmes de l'urètre) et même détruire complètement (dans la prostatectomie) la musculature située au-dessus de la prostate sans qu'il se produise d'incontinence.

Le sphincter lisse ferme la vessie par son élasticité et sa tonicité (Heidenhain et Colberg), ou contraction réflexe statique d'attitude « reflexe postural contraction » de Sherrington. Comme le detrusor, il adapte sa contraction d'attitude au volume du contenu vésical. C'est au contraire par sa contraction dynamique que le sphincter externe strié ferme l'urètre, par un mécanisme réflexe, automatique ou volontaire, ainsi qu'on le verra en étudiant son rôle dans la miction.

D'autres facteurs favorisent, d'une manière toute mécanique, la contention de l'urine dans la vessie : cet organe, couché sur la symphyse pubienne, a son axe dirigé presque horizontalement tandis que l'urètre est plutôt ver-

(1) Courtade et Guyon, *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, vol. LXVII, 1895, p. 620-621.

tical. L'abouchement du conduit dans le réservoir se fait donc obliquement et, quand la vessie est remplie, presque tangentiellement à sa paroi postéro-inférieure ; grâce à cette disposition la force musculaire nécessaire à sa fermeture se trouve relativement diminuée.

Chez l'homme, la courbe décrite par l'urètre depuis le col vésical jusqu'à la portion pénienne constitue un léger obstacle à l'échappement de l'urine ; la prostate s'y oppose également, mais elle n'apporte une véritable gêne à la miction que quand elle est hypertrophiée ; encore faut-il remarquer que la rétention complète ou incomplète, observée dans l'hypertrophie prostatique n'est pas toujours d'origine purement mécanique. D'après Zuckerkandl, les fibres du muscle du trigone sous-jacentes à la muqueuse de l'urètre postérieur feraient, par leur contraction, bomber cette muqueuse dans la lumière du conduit, et aideraient ainsi à son obturation. Celle du col vésical serait également favorisée, suivant Heisz, par l'uvula vesicae de Lieutaud, formant une saillie qui sert de point d'appui à l'arc supérieur du sphincter interne (detrusorschlinge de Heisz).

ÉVACUATION DE LA VESSIE — MICTION

Pendant que la vessie se remplit, la pression intra-vésicale s'élève peu à peu ; quand elle atteint la valeur de 12 cm. d'eau environ, le detrusor commence à se contracter rythmiquement (Mosso et Pellacani, Sherrington et d'autres). Ces contractions, que l'on a observées également sur la vessie isolée de l'organisme (Abelin, Stewart, Bentrop, etc.) sont semblables à celles que présentent tous les organes à fibres musculaires lisses. Dans la vessie normale, elles ont une durée variable : 5 à 15 secondes suivant les uns, 40 à 60 secondes suivant Sherrington, chez le chat ; leur énergie augmente au fur et à mesure que la pression continue de monter jusqu'au moment où vers 15 cm. (Genouville) à 18 cm. d'eau (Mosso et Pellacani) une contraction plus forte du detrusor provoque le besoin d'uriner, sensation spéciale sur laquelle on reviendra en étudiant la sensibilité vésicale.

Le jeune (enfant ou animal) ne résiste pas au besoin d'uriner, si tant est qu'il l'éprouve (au moins dans les conditions normales) : la miction s'établit immédiatement, d'une manière purement réflexe, jusqu'à évacuation complète de la vessie (observations de Dennig sur le nourrisson). Chez l'adulte, la volonté intervient, soit pour céder au besoin, soit pour le réprimer. Dans ce dernier cas, le sujet contracte le sphincter externe strié volontaire qui renforce l'action du sphincter interne : le detrusor se relâche et prend une nouvelle attitude telle que la pression intra-vésicale diminue légèrement, et le besoin d'uriner cesse. La pression s'élève de nouveau après un certain temps, sous l'influence d'une nouvelle contraction du detrusor, le besoin réapparaît, et les mêmes phénomènes se succèdent plusieurs fois de suite, jusqu'à ce que le sujet cède au besoin devenu de plus en plus impérieux. Par l'éducation et l'habitude, la contraction du sphincter externe qui s'oppose à la miction devient un acte automatique, et la volonté n'in-

tervient plus guère que quand le besoin est très pressant. Si le sujet qui éprouve le besoin d'uriner consent à le satisfaire, la miction volontaire s'établit grâce à la contraction du detrusor, accompagnée, ou immédiatement suivie (Reyfisch) du relâchement des sphincters. Certains auteurs admettent que la volonté agit directement sur le detrusor, muscle à fibres lisses, pour provoquer sa contraction (Mosso et Pellacani, Born, Reyfisch, Gianuzzi, etc.). Dennig, à la suite d'expériences récentes (1924) sur le chien, confirme cette opinion qui s'accorde également avec ce fait qu'il existe pour la musculature vésicale un centre de localisation dans l'écorce cérébrale. Cependant certains auteurs, et parmi eux Janet, Genouville, expliquent la miction volontaire, et en particulier la miction « sur demande » par un autre mécanisme qu'une action directe de la volonté sur le detrusor. Pour eux, celle-ci fait surgir dans le cerveau l'idée de miction ; elle agit sur les centres mictionnels, comme une impression centripète, analogue à celle perçue par les nerfs sensitifs de la vessie — et autres — pour déclancher la contraction réflexe de l'organe, avec besoin d'uriner, et provoquer consécutivement l'évacuation de l'urine.

On admet généralement que les sphincters ne sont pas forcés, d'une manière passive, par l'élévation de pression consécutive à la contraction du detrusor : Reyfisch a montré, en effet, que leur ouverture ne coïncide pas avec le maximum de pression, et que l'urètre reste ouvert pendant que celle-ci tombe progressivement au cours de la miction. Divers mécanismes ont été invoqués pour expliquer cette ouverture : Kolrausch, puis Versari ont admis que les fibres du detrusor rayonnent vers le sphincter, et qu'elles le déploient par leur contraction. Pour Heisz, il existe dans la couche du detrusor de la paroi postérieure de la vessie des fibres élastiques qui, formant un faisceau distinct, se dirigent sur la ligne médiane vers l'uvula, dans laquelle elles s'irradient. Ces fibres élastiques, pendant la contraction du detrusor, dégageraient l'uvula de l'étreinte exercée sur elle par l'arc supérieur formé par les fibres longitudinales du detrusor (detrusorschlinge de Heisz).

Young et Wesson ont étudié récemment, au moyen de la cystoscopie, le mécanisme de la miction : ils ont d'abord examiné, chez une cinquantaine de sujets, l'orifice vésical du côté urétral, et reproduit ses divers aspects avant et pendant l'effort de la miction. Ils ont constaté que, quand il est fermé, l'orifice a la forme d'un triangle isocèle dont les côtés sont affaissés, et que pendant la miction il devient piriforme, en Y renversé, et non pas circulaire. Chez quelques cystotomisés, ils ont introduit le cystoscope par la fistule sus-pubienne et regardé directement l'orifice vésical (côté vessie) et la région du trigone : lorsque le sujet faisait effort pour uriner, on voyait le trigone se contracter, l'orifice vésical s'ouvrir, le tout suivi d'une évacuation normale. Ces auteurs ont conclu de leurs recherches que l'ouverture de l'orifice vésical pendant la miction n'est pas une action inhibitrice, mais principalement le résultat de la contraction d'un muscle puissant, le muscle du trigone, qui passe sous la forme d'un arc sous les arcades musculaires plus faibles situées au niveau de l'orifice vésical et les ouvre vivement, d'une manière mécanique, par sa contraction.

Les observations de Young et Wesson ne sont cependant vraiment concluantes que pour les fibres du sphincter interne qui entourent le col vésical et la région sus-prostatique de l'urètre ; celles des régions sous-prostatique et membraneuse paraissent échapper à l'action du muscle du trigone, et par suite, c'est plutôt par leur relâchement, avec celui des fibres du sphincter strié, que peut s'expliquer l'ouverture de cette partie du canal au moment de la miction.

On admet classiquement, malgré certaines expériences de Reyfisch, que le sphincter interne, à fibres lisses, échappe à la volonté ; il doit en être de même pour le muscle du trigone, constitué lui aussi par des fibres lisses : comme pour le detrusor, la question n'est pas résolue. Quant au sphincter externe, à fibres striées, il est nettement sous la dépendance de la volonté : il se contracte, on l'a vu, pour s'opposer à l'échappement de l'urine lorsqu'un violent besoin se fait sentir ; c'est également sa contraction énergique qui permet l'arrêt brusque d'une miction en cours. Son relâchement paraît bien être, lui aussi, un acte volontaire : quand, en effet, on introduit un explorateur à boule dans l'urètre, on est parfois arrêté au niveau de la région membraneuse, là où agit surtout le sphincter strié. Pour franchir l'obstacle, il suffit souvent de dire au sujet de « faire comme s'il voulait uriner ». Le sphincter se relâche alors sous l'influence de la volonté. Celle-ci n'agit d'ailleurs véritablement que pour la mise en train de la miction qui, une fois déclanchée, se poursuit d'une manière purement réflexe comme chez le jeune enfant.

Le début de la miction est précédé habituellement d'un léger effort qui se traduit par la contraction des parois abdominales et un arrêt de la respiration en inspiration, la glotte restant fermée. Cet effort facilite la miction, mais il n'est nullement nécessaire, ainsi qu'il résulte d'observations sur l'homme (Mosso et Pellacani, Genouville) et d'expériences sur les animaux, parmi lesquelles celles de Magendie, montrant que la miction se fait d'une manière normale chez les chiens dont les muscles abdominaux ont été sectionnés. Au cours même de la miction, l'effort du début peut être renouvelé, pour hâter l'expulsion de l'urine : c'est le coup de piston abdominal (Janet). A la fin de la miction chez l'homme, les muscles striés du périnée, en particulier le bulbo-caverneux, présentent quelques contractions rythmiques généralement automatiques, quelquefois volontaires, destinées à chasser de l'urètre prostatique, par un mécanisme analogue à celui de l'éjaculation, les dernières gouttes d'urine : c'est le vrai coup de piston (Janet). Chez la femme qui n'a pas de portion prostatique, ni de bulbo-caverneux, le coup de piston n'existe pas, et la miction se termine brusquement « comme si on avait tourné un robinet » (Frankl-Hochwart et Zuckerkandl).

Pression vésicale pendant la miction. — D'après Genouville, la pression intra-vésicale qui correspond à un léger besoin d'uriner est d'environ 25 cm. d'eau, et c'est approximativement le minimum de pression nécessaire pour uriner chez l'homme sain ; sous l'influence d'une contraction violente, provoquée par un pressant besoin, elle peut cependant s'élever chez le

sujet normal jusqu'à 145 cm. d'eau ou un peu plus ; sitôt la miction commencée, la pression monte ensuite rapidement, atteint une moyenne de 70 à 80 cm. (Denning), diminue légèrement pendant l'évacuation vésicale, pour tomber enfin rapidement vers 5 cm. à la fin de la miction. Le coup de piston abdominal pendant la miction la fait monter de 30 cm. environ (Genouville).

Fréquence des mictions. — Le nombre des mictions est en général, chez l'homme adulte, de 5 à 6 en 24 heures, correspondant uniquement aux heures du jour, puisque normalement on n'urine pas la nuit. La quantité d'urine émise à chaque miction, variable suivant les sujets, est généralement de 250 cmc., ce qui représente, d'après Genouville, la capacité physiologique moyenne de la vessie. Cette capacité est tout à fait indépendante de la capacité anatomique, elle-même très variable, dont la mesure ne peut fournir aucun renseignement utile sur la physiologie ni sur la pathologie vésicales.

La fréquence des mictions varie suivant l'âge : le jeune enfant, dont la vessie échappe au contrôle cérébral, urine de 13 à 16 fois en 24 heures. Ce contrôle établi, les mictions deviennent de moins en moins fréquentes, et, dès l'âge de 5 ans, leur nombre est égal à celui que l'on observe chez l'adulte : elles sont alors réglées par le besoin d'uriner, sensation spéciale qui est une des formes de la sensibilité vésicale.

SENSIBILITÉ VÉSICALE

Comme tous les organes internes, la vessie est peu sensible aux impressions tactiles et thermiques : les corps étrangers, tels que les calculs, ne provoquent généralement pas de sensation, lorsque la muqueuse n'est pas enflammée ; le contact d'un instrument métallique sur la muqueuse du corps vésical est à peine perçu ; on ne peut distinguer si l'eau injectée dans la vessie par un cathéter en gomme est chaude ou froide.

La forme de sensibilité caractéristique de la vessie est la sensibilité à la distension ; on la retrouve, il est vrai, dans d'autres organes cavitaires, mais elle n'est nulle part aussi développée que dans le réservoir vésical. C'est d'elle surtout que dépendent la sensation spéciale du besoin d'uriner et ses diverses modalités : besoin léger avec sensation de vessie pleine, besoin impérieux avec douleurs vésicales, auxquels on peut ajouter la satisfaction du besoin avec sensation agréable de soulagement pendant et à la fin de la miction. La sensibilité à la distension participe pour une très grande part à la mise en jeu des deux sortes de sensibilité que Guyon a distinguées dans la vessie : la sensibilité générale (sensation du besoin d'uriner, de douleur vésicale) pour laquelle interviennent des centres cérébraux, et la sensibilité fonctionnelle (réflexes vésicaux) à laquelle le cerveau est complètement étranger.

Origine du besoin d'uriner. — On a donné sur l'origine du besoin d'uriner plusieurs théories qui peuvent être ramenées à deux principales :

Pour les uns, quelques gouttes d'urine, chassées par une contraction de la vessie distendue, franchissent le sphincter interne à fibres lisses, et pénètrent dans l'urètre prostatique : elles produisent le besoin d'uriner, soit en irritant directement la muqueuse très sensible de cette partie de l'urètre (Goltz, Küss), soit en provoquant une contraction réflexe du sphincter externe strié (Landois, Mathias-Duval). La cystoradiographie a montré l'inexactitude de cette théorie : lorsque se produit le besoin d'uriner, on constate un changement de forme de la vessie, mais l'urètre reste fermé (Blum, Eisler et Hryntschak), et les sphincters ne s'ouvrent qu'au moment de la miction.

Pour Guyon, Mosso et Pellacani et d'autres, le besoin d'uriner a son siège dans la vessie elle-même : la seule distension de la paroi vésicale suffit parfois à le provoquer, mais le plus souvent c'est la contraction réflexe du detrusor résultant de cette distension, qui à cause de la fermeture des sphincters, élève fortement la pression intra-vésicale et fait naître le besoin.

Conditions dans lesquelles survient le besoin d'uriner. — Ces conditions varient suivant :

1° L'habitude. — Par l'habitude, le besoin se fait sentir à certaines heures de la journée, le matin au lever, le soir avant le coucher, même si l'on a uriné quelques instants auparavant, et aussi quand la vessie contient une quantité de liquide à peu près constante chez un même sujet (capacité psychologique de Janet) ;

2° Le sexe. — C'est également par un effet de l'habitude que la femme urine moins souvent, et en plus grande quantité à la fois (500 cmc.) que l'homme ; elle n'a pas, en effet, dans la vie sociale, les mêmes facilités que celui-ci pour évacuer sa vessie ;

3° La sécrétion plus ou moins rapide de l'urine. — Quand, par suite de l'abondance de la sécrétion urinaire, la vessie se remplit rapidement, sa sensibilité à la distension s'exagère, et la contraction réflexe qui provoque le besoin d'uriner se produit sous une capacité physiologique moindre ;

4° La composition de l'urine. — L'urine concentrée, ou chargée d'acide urique, provoquerait, d'après certains auteurs, des besoins d'uriner plus fréquents. Dans des expériences très rigoureuses faites récemment sur l'homme, Dennig (1) a étudié comparativement l'action de l'eau distillée, d'une urine acide, et d'une urine alcaline sur les contractions vésicales et le besoin d'uriner, puis celle d'urines, dont il modifiait la composition par une alimentation variée, sur les quantités émises à chaque miction. Il en a conclu que, dans les limites physiologiques, la composition de l'urine n'a aucune influence sur le besoin d'uriner.

Il n'en est pas de même si on injecte dans la vessie des solutions irritantes pour la muqueuse, comme le nitrate d'argent (Courtade et Guyon) ; il se produit alors de violentes contractions vésicales, accompagnées de fréquents besoins d'uriner, d'un véritable ténesme. C'est également par l'irritation qu'elles produisent sur la muqueuse vésicale que certaines boissons comme

(1) Dennig, *Zeitschrift f. Biol.*, Bd. LXXX, 1924, p. 239-254.

la bière, des médicaments comme l'urotropine, et les épices fortes causent assez fréquemment un vif besoin d'uriner ;

5° Les phénomènes psychiques tels que la représentation d'une miction, provoquée par la vue d'un urinoir ou la perception du bruit d'un robinet qui coule, les émotions (frayeur), l'attention ont également une influence marquée sur l'apparition du besoin d'uriner.

Il en est de même encore des agents physiques tels que la température (froid extérieur en particulier), l'électricité, de diverses substances toxiques (strychnine, pilocarpine, etc.), des inflammations de la vessie (cystite) ou d'organes voisins (prostatite, métrite), et enfin de certaines maladies du système nerveux (myélites, neurasthénie).

INFLUENCE DU SYSTÈME NERVEUX SUR LE FONCTIONNEMENT DE L'APPAREIL VÉSICO-URETRAL

Les fonctions de l'appareil vésico-urétral (accumulation et évacuation de l'urine) sont surtout des actes réflexes. On a vu précédemment que chez le jeune (enfant ou animal) la miction est purement réflexe ; avec l'âge, on apprend à retenir les urines et à uriner volontairement : les fonctions gardent leur caractère primitif de réflexes, mais elles sont de plus soumises au contrôle de la volonté.

Centres réflexes vésicaux.

Les centres qui président au fonctionnement réflexe, que l'on étudiera d'abord, se trouvent situés : 1° à la périphérie (ganglions du sympathique ou du parasympathique); 2° dans la moelle lombo-sacrée (Budge, Masius) ; 3° au niveau du mésencéphale (Barrington).

Les fibres centrifuges et centripètes des réflexes vésico-urétraux sont intra et extra-médullaires ; ces dernières suivent la voie des nerfs hypogastriques, pelviens et honteux internes.

Centres périphériques. — La vessie isolée de l'organisme peut encore présenter pendant quelque temps des contractions rythmiques et automatiques (Sherrington, Stewart, Abelin, Bentrop et d'autres). Il en est de même de la vessie séparée du système nerveux central par la section des trois paires nerveuses qui se rendent au detrusor et aux sphincters. Ces contractions ont leur origine dans la paroi même de l'organe, constituée par des fibres musculaires parsemées, surtout à leur surface externe, de ganglions nerveux. Pour la vessie, comme pour le cœur, l'uretère et d'autres organes creux, on s'est demandé si l'automatisme était d'origine nerveuse ou musculaire ; l'expérience suivante d'Elliott (1), favorable à la théorie neurogène, est la plus démonstrative qui ait été faite à ce sujet : cet auteur a essayé d'enlever

(1) Elliott, *Journ. of Physiol.*, t. XXXV, 1907, p. 396.

complètement les ganglions du muscle vésical, *in situ*, chez le chat ; aussitôt après l'opération, les contractions rythmiques persistaient, et on pouvait aussi en provoquer par l'excitation électrique. Au bout de neuf jours, alors que les ganglions étaient dégénérés — et non le muscle, qui ne dégénère pas (Elliott, Wijnen (1) — les contractions rythmiques étaient disparues, et le muscle répondait beaucoup plus faiblement à l'excitation électrique.

Généralement la vessie complètement isolée du système nerveux central présente d'abord une atonie complète avec rétention ; celle-ci est également due en partie à une occlusion plus hermétique du sphincter ; après un temps variable apparaissent ensuite des contractions du detrusor qui provoquent des évacuations incomplètes d'assez grandes quantités d'urine, dans l'intervalle desquelles quelques gouttes s'écoulent d'une manière continue, par suite d'une mauvaise occlusion vésicale.

Ces contractions réflexes que l'on observe ainsi sur la vessie complètement isolée de l'organisme, ou séparée du système nerveux central, ont leur centre dans les ganglions périphériques (plexus intra-vésical et juxta-vésical). Elles ne peuvent être provoquées que par les excitations directes de la vessie (distension de l'organe) ou par celles qui parties du rectum atteignent ensuite la vessie, ou encore par l'élévation de la pression abdominale.

Le ganglion mésentérique inférieur a été longtemps considéré, lui aussi, à la suite de Sokownin, comme un centre réflexe pour les contractions vésicales : lorsque ce ganglion est isolé de la moelle, l'excitation du bout central d'un nerf hypogastrique sectionné produit la contraction de la vessie du côté opposé. Langley a montré que dans cette expérience il ne s'agit pas d'un véritable réflexe, mais de ce qu'il a appelé un « axon-reflex » (voir Sympathique).

Centres médullaires. — On a décrit dans la moelle un centre (centre vésico-spinal de Budge) que certains localisent en partie dans la moelle lombaire (4e à 6e L.), en partie dans la moelle sacrée (2e à 4 S.), ces deux parties étant séparées par un segment médullaire qui n'a aucune influence sur la vessie. On a admis pendant longtemps, surtout par analogie avec ce que l'on observe sur les muscles du squelette, que la section transversale de la moelle au-dessus de la région lombaire, provoque, après une paralysie de courte durée, une augmentation de l'activité réflexe de la vessie, tandis que la destruction de la moelle lombo-sacrée, c'est-à-dire du centre lui-même, produit une paralysie vésicale durable, qui se traduit par un écoulement goutte à goutte de l'urine.

Des recherches plus récentes ont montré que les effets sur la vessie de la section de la moelle dorsale et de la destruction de la moelle lombo-sacrée ne correspondent pas exactement à la description précédente. Chez le chien (Freusberg, Mosso et Pellacani), chez le chat, le lapin et le singe (Sherrington) la section transversale de la moelle dorsale a d'abord pour conséquence la

(1) Wijnen, *Arch. néerland. de Physiol.*, vol. VI, 1922, p. 221-242.

rétention d'urine par atonie vésicale et renforcement de l'occlusion sphinctérienne : la vessie est surdistendue par l'urine, et la miction se fait par regorgement. Quelques jours plus tard, l'excitabilité du detrusor réapparaît et même elle s'exagère : il se produit des contractions réflexes de ce muscle, qui permettent l'évacuation fréquente d'assez grandes quantités d'urine à la fois ; il reste cependant presque toujours du liquide dans la vessie.

Goltz et Ewald, Muller, dans des expériences sur le chien, ont obtenu les mêmes résultats à la suite de l'extirpation complète de la moelle lombo-sacrée.

Les observations cliniques de Muller, et celles plus récentes, de Head et Riddoch (1) et d'autres, faites sur des blessés de guerre, confirment les données des expériences sur les animaux : chez les sujets atteints de section complète ou de lésions importantes de la moelle, même de l'extrémité inférieure et de la queue de cheval, il y a d'abord rétention d'urine, puis, au bout d'un certain temps (le plus tôt vers 25 jours), si le cathétérisme a été pratiqué, il se produit des évacuations vésicales involontaires, régulières mais incomplètes, c'est la « miction automatique » ou mieux « miction réflexe périodique ». Ces évacuations sont fréquentes, par suite de l'hyperexcitabilité du detrusor.

Dans leur ensemble, ces faits expérimentaux et cliniques sont admis par la plupart des physiologistes et des neurologues. Seuls, Déjerine, Roussy et Rossi (2) les contestent ; ces derniers auteurs, ayant enlevé le cône terminal et la queue de cheval chez le chien ou le singe, n'ont observé, même après plusieurs mois, que de l'écoulement goutte à goutte de l'urine, et jamais de miction réflexe. Celle-ci ne serait possible, d'après eux, que quand les centres vésico-spinaux sont intacts.

La « miction automatique » apparaît, suivant Head et Riddoch, quel que soit le niveau de la section ou de la lésion médullaires ; elle s'établit d'ailleurs, on l'a vu précédemment, même chez les animaux dont la vessie est complètement séparée du système nerveux central. Chez ces derniers, les contractions vésicales réflexes sont uniquement produites par les excitations qui partent de la vessie ou des organes voisins ; quand les centres médullaires sont intacts, il s'y ajoute celles qui proviennent de la surface cutanée : le grattage de la plante du pied, de la cuisse, de l'abdomen, le simple nettoyage du gland avant le cathétérisme suffisent très souvent à provoquer la « miction automatique ». Ces excitations cutanées peuvent encore p roduire en même temps la flexion des membres inférieurs, la sudation, etc. : ce réflexe en masse « maas reflex » (Head et Riddoch), caractéristique de l'automatisme médullaire, remplace les divers réflexes à signe local, que l'on observe chez le sujet normal. Ce qui distingue, d'autre part, les lésions de la partie inférieure de la moelle de celles des autres régions (dorsale et cervicale) c'est surtout que dans les premières il y a persistance d'un certain

(1) Head et Riddoch, *Brain*, vol. XL, 1917, p. 188-263.
(2) Roussy et Rossi, *C. R. des séances de la Soc. de Biol.*, vol. LXIV, 1908, p. 608 et 640.

degré de sensibilité vésicale : le sujet peut avoir conscience de l'état de plénitude de la vessie et de sa contraction, et même éprouver le soulagement qui suit l'expulsion de l'urine. La cystite donne encore des douleurs.

Centres sous-corticaux. — Des expériences de Nüssbaum, Bechterew et Mislawsky, Karplus et Kreidl plaident en faveur de l'existence de centres vésicaux dans le thalamus et l'hypothalamus, mais elles ne sont pas suffisamment démonstratives. Il en est de même des observations cliniques dans lesquelles on a constaté des troubles vésicaux à la suite de lésions des noyaux sous-corticaux (thalamus, corps striés) dans diverses affections du système nerveux (encéphalite léthargique, paralysie agitante, etc.).

Tout récemment, Barrington (1), par une série d'expériences ingénieuses, a démontré qu'il existe très vraisemblablement, vers le milieu de la protubérance annulaire un centre important qui tient sous sa dépendance la tonicité de la vessie et la possibilité de sa complète évacuation. Cet auteur provoquait les réflexes vésicaux non plus, comme on l'avait fait jusqu'alors, en excitant un nerf sensible, mais en employant l'excitant physiologique, la distension vésicale : il remplissait la vessie, chez le chat, au moyen d'un cathéter et sous une pression constante, jusqu'à ce qu'il se produisît une contraction ; à ce moment il retirait rapidement le cathéter, et il examinait ensuite si, dans la miction ainsi provoquée, la totalité du contenu vésical avait été expulsée. Par des sections transversales successives de bas en haut, moelle épinière, puis bulbe, puis protubérance, il recherchait quelle région du système nerveux devait rester en relation avec la vessie pour que l'évacuation du réservoir fût complète : la section au-dessous du milieu de la protubérance supprimait le tonus vésical, c'est-à-dire la faculté d'adaptation de l'attitude de l'organe au volume du contenu, pour une pression à peu près constante, et il y avait toujours un résidu après miction. La section au-dessus respectait le tonus, et l'évacuation était complète. A la suite d'expériences, datant de 1925, dans lesquelles il a utilisé la méthode électrolytique de Sellier et Verger, et l'instrument stéréotaxique de Clarke, Barrington (2) a localisé plus exactement encore ce centre chez le chat. Il siège dans « une petite partie du cerveau, juste à la partie ventrale sur le bord interne du pédoncule cérébelleux supérieur, à partir, en arrière, du niveau du milieu du noyau moteur du Ve nerf, jusqu'à la hauteur, en avant, de l'extrémité antérieure du cerveau postérieur ». La destruction de cette région rend l'animal définitivement incapable de vider complètement la vessie, si la lésion est bilatérale, mais non si elle est unilatérale.

Voies centrifuges.

a) ***Intra-médullaires.*** — Les expériences de Mosso et Pellacani sur le chien ont nettement montré que les fibres centrifuges qui se rendent à la

(1) Barrington, *Brain*, vol. XLIV, 1921, p. 23.
(2) Barrington, *Quaterly Journ. of Physiol.*, vol. XV, 1925, p. 81-102.

vessie (et aux sphincters urétraux) passent dans la moitié postérieure de la moelle ; Stewart (1) (1899), puis Spiegel et Pherson (2) (1925) opérant sur le chat les ont localisées plus exactement dans la partie postérieure des cordons latéraux. Il est vraisemblable qu'il en est de même chez l'homme.

Ces fibres s'entre-croisent en partie entre le bulbe et le premier segment cervical, en partie dans la moelle lombaire (expériences de Stewart sur le chat). Pour les fibres contenues dans les nerfs hypogastriques, il existe un troisième entre-croisement partiel périphérique dans le ganglion mésentérique inférieur (Langley et Anderson).

b) ***Voies extra-médullaires.*** — Par les racines antérieures de la moelle lombo-sacrée (voir Nerfs du système vésico-urétral) les fibres centrifuges vésicales gagnent les nerfs pelviens, hypogastriques et honteux internes, ainsi qu'il résulte des expériences dans lesquelles on a pratiqué soit leur excitation, soit leur section.

1. Excitation. — a) *Nerfs pelviens.* — L'excitation du bout périphérique d'un de ces nerfs sectionné, ou des racines sacrées antérieures provoque, chez tous les animaux sur lesquels on a expérimenté (Elliott) une forte contraction de la vessie, plus marquée du côté excité, et une augmentation considérable de la pression intra-vésicale. D'après Langley et Anderson, l'excitation se propage au côté opposé par conduction musculaire directe.

L'action inhibitrice sur les sphincters de l'excitation des nerfs pelviens, admise par von Zeissl et par Elliott, est niée par Reyfisch et d'autres.

b) *Nerfs hypogastriques.* — D'après Elliott, l'excitation des nerfs hypogastriques produit, chez tous les mammifères soumis à l'expérience, la contraction du sphincter lisse, et celle du muscle du trigone, auxquelles peuvent s'ajouter d'autres phénomènes suivant trois types : chez le furet (type I) on constate en même temps une contraction de toute la vessie ; chez le chat (type II) c'est au contraire une inhibition de l'organe ; chez le chien (type III) il n'y a ni l'une, ni l'autre.

Les observations cliniques et les recherches pharmacologiques tendent à prouver que chez l'homme les nerfs hypogastriques n'ont pas d'action inhibitrice sur la vessie.

c) *Nerfs honteux.* — L'excitation électrique du bout périphérique des nerfs honteux provoque la contraction du sphincter strié : contrairement à ce qui se passe pour les nerfs pelviens et hypogastriques, le curare supprime les effets de cette excitation.

2. Section. — Les résultats des expériences dans lesquelles on a sectionné les différents nerfs qui se rendent à l'appareil vésico-urétral peuvent se résumer de la manière suivante :

1. — **Nerfs pelviens.**

a) *Un seul nerf pelvien.* — La section provoque le relâchement passager de la moitié correspondante de la vessie.

(1) Stewart, *Americ. Journ. of Physiol.*, vol. II, 1899, p. 182 et vol. III, 1899, p. 1.
(2) Spiegel et Pherson, *Pflügers Archiv.* Bd. CCVIII, 1925, p. 570-573.

b) *Les deux nerfs pelviens.* — On constate d'abord, à la suite de leur section, l'atonie vésicale et un renforcement de l'occlusion sphinctérienne : l'obstacle au cathétérisme est augmenté (Lannegrâce) (1); il y a rétention de l'urine, la vessie est surdistendue et la miction se fait goutte à goutte, par regorgement. On peut vider l'organe par pression extérieure sur l'abdomen, mais l'évacuation n'est jamais complète (Barrington). Après quelques jours (2 à 19 chez le chat, Barrington), on voit s'améliorer la contractilité de la vessie qui se vide de temps en temps d'une manière réflexe, mais toujours incomplètement. L'occlusion des sphincters est alors moins parfaite que chez l'animal normal : l'obstacle au cathétérisme est diminué (Lannegrâce). Dans l'intervalle des mictions l'animal est constamment mouillé, et chacun de ses mouvements est accompagné de l'émission d'une petite quantité d'urine. C'est à très peu près ce que l'on observe à la suite de la section des trois paires nerveuses qui se rendent à la vessie et à l'urètre, ainsi qu'après les sections ou les lésions médullaires (voir Centres médullaires).

2. — **Nerfs hypogastriques.** — Leur section diminue la capacité vésicale par suppression des fibres inhibitrices du detrusor ; les mictions sont, par suite, un peu plus fréquentes. La fermeture des sphincters n'est guère modifiée.

3. — **Nerfs honteux.** — La section de ces nerfs produit chez le chat (Barrington) une incontinence tantôt légère, tantôt assez marquée (écoulement par gouttes à l'occasion des mouvements). Chez le chien on n'observe qu'un léger relâchement des sphincters (Dennig). La fonction du detrusor n'est guère troublée. La sensibilité de l'urètre disparaît, et les animaux ne savent plus quand la miction est terminée.

4. — **Les deux nerfs pelviens et les deux nerfs hypogastriques.** — On a les mêmes résultats que par la section des deux nerfs pelviens (voir 1, b) avec occlusion sphinctérienne plus mauvaise.

5. — **Les deux nerfs pelviens et les deux nerfs honteux.** — Mêmes résultats que par la section des deux nerfs pelviens et des deux nerfs hypogastriques (voir 4) avec une occlusion sphinctérienne plus mauvaise encore (Barrington chez le chat, Dennig chez le chien).

6. — **Les deux nerfs hypogastriques et les deux nerfs honteux.** — Tandis que la section séparée de chacune de ces deux paires nerveuses n'a, chez le chien, qu'une action inhibitrice nulle ou à peine marquée sur l'occlusion sphinctérienne, leur section simultanée produit une incontinence sévère. Chez le chat (Barrington) on observe les mêmes effets que par la section des deux nerfs honteux (voir 3).

7. — **Les deux nerfs hypogastriques et un seul nerf pelvien.** — Ces sections ne produisent pas de trouble appréciable (Lannegrâce).

8. — **Les trois paires nerveuses.** — L'ensemble de ces sections correspond à l'isolement complet de la vessie et de l'urètre du système nerveux central. On en a décrit les effets précédemment (voir Centres périphériques).

(1) Lannegrace, C.R. *Acad. des Sciences*, Paris, vol. CXIV, 1892, p. 789-791.

Il résulte de toutes ces expériences que les trois paires nerveuses (nerfs pelviens, hypogastriques et honteux) participent à l'évacuation comme à la contention de l'urine : pour l'évacuation, les nerfs pelviens l'emportent sur les autres, pour la contention les trois paires nerveuses se compensent plus ou moins complètement ; l'action des nerfs pelviens est indirecte et dépend de l'état de contraction (contention moins bonne) ou de relâchement (contention meilleure) du detrusor, celle des nerfs hypogastriques s'exerce sur les fibres du sphincter lisse, celle des nerfs honteux sur celles du sphincter strié.

Voies centripètes.

Extra-médullaires. — Les fibres centripètes extra-médullaires qui conduisent la sensibilité vésicale et urétrale sont contenues dans les trois paires nerveuses pelvienne, hypogastrique et honteuse : par la première passent les excitations douloureuses provenant de toute la vessie, par la seconde celles de la région sphinctérienne (Fröhlich et Meyer). L'excitation du bout central du nerf hypogastrique provoque également des douleurs (Langley).

Les trois paires nerveuses interviennent d'autre part pour conduire les sensations fournies par la contraction de la vessie, sa réplétion, ainsi que le besoin d'uriner (expériences de Dennig sur le chien, observations de Kocher, Müller, Head et Riddoch chez l'homme); mais, ici encore, le rôle le plus important appartient aux nerfs pelviens : quand, en effet, ils sont seuls intacts, il est possible, en distendant la vessie, de provoquer un très violent besoin d'uriner.

Voies intra-médullaires. — Les fibres conductrices de la sensibilité vésicale et urétrale gagnent la moelle uniquement par les racines postérieures. On admet généralement, d'après certaines observations faites sur des malades atteints d'affections médullaires (tabes, syringomyélie) que ces fibres suivent, dans la moelle, la voie des cordons latéraux, dans le tractus spino-thalamicus. On ignore si elles sont entre-croisées ou non.

Miction réflexe.

Les centres et les voies centrifuges et centripètes que l'on vient de décrire permettent la « miction automatique » et la miction réflexe. On a vu que les centres périphériques, avec ou sans les centres médullaires, suffisent pour la première, chez les animaux dont la vessie a été séparée expérimentalement du système nerveux central par la section des trois paires nerveuses qui se rendent à la vessie et à l'urètre, et chez les sujets chez lesquels il existe une section totale ou des lésions graves de la moelle. L'évacuation est toujours incomplète. Pour la miction réflexe, telle qu'elle se fait dans les conditions normales chez l'enfant et même chez l'adulte, avec évacuation complète, l'intégrité des centres sous-corticaux en particulier des centres mésencéphaliques (Barrington) est indispensable.

Le mécanisme de la miction réflexe nécessite, d'après les données classiques, la mise en jeu de deux réflexes dont les centres siégeraient dans la région lombo-sacrée de la moelle :

Un réflexe de contraction de la vessie par distension de l'organe ;

Un réflexe d'inhibition du sphincter externe strié, dû à l'irritation de la muqueuse urétrale par les quelques gouttes d'urine qui pénètrent dans l'urètre prostatique, sous la poussée de la contraction vésicale.

Barrington, dans des expériences récentes (1921) a montré que ce mécanisme est beaucoup plus complexe : chez des chiens décérébrés, il sectionne l'urètre juste au-dessous de la vessie, et il introduit dans chacun des segments urétral et vésical un tube de verre relié à un manomètre, de manière à pouvoir mesurer en même temps la pression dans l'urètre et dans la vessie. Il pratique ensuite suivant les combinaisons les plus variées, la section des diverses paires nerveuses qui se rendent à l'appareil vésico-urétral, et cherche à provoquer la miction réflexe par l'excitant normal, le remplissage de la vessie. Ses conclusions sont les suivantes : cinq réflexes interviennent dans l'acte de la miction, trois pour produire la contraction vésicale, deux pour inhiber l'urètre. Ce sont :

1er *Réflexe.* — Réflexe de contraction par distension de la vessie (voies centripète et centrifuge : nerf pelvien).

2e *Réflexe.* — Réflexe de contraction dû au passage de l'urine à travers l'urètre (voie centripète : nerf honteux ; voie centrifuge : nerf pelvien).

3e *Réflexe.* — Réflexe de contraction dû à la distension de l'urètre postérieur (voies centripète et centrifuge : nerf hypogastrique).

4e *Réflexe.* — Réflexe de relâchement de l'urètre dû au passage de liquide à travers l'urètre (voies centripète et centrifuge : nerfs honteux).

5e *Réflexe.* — Réflexe de relâchement de l'urètre dû à la contraction vésicale (voie centripète : nerf pelvien ; voie centrifuge : nerf honteux).

La miction réflexe résulte de l'association de ces divers réflexes, qui se suivent automatiquement de la manière suivante : le remplissage de la vessie produit des contractions (réflexe 1) qui déclanchent un relâchement de l'urètre (réflexe 5). L'urine pénètre dans l'urètre et, en passant à travers le canal, le relâche encore plus (réflexe 4) tout en provoquant des contractions vésicales qui persistent pendant toute la durée de la miction (réflexe 2) L'utilité du 3e réflexe reste inexpliquée.

Barrington a montré de plus qu'après section de la moelle les 3e, 4e et 5e réflexes sont conservés, tandis que le 1er et le 2e sont abolis. C'est par là qu'il explique la miction incomplète et le résidu vésical après section de la moelle.

Les réflexes vésicaux (contractions et miction réflexes) ne sont pas seulement provoqués par la mise en jeu de la sensibilité vésicale, en particulier par l'excitant physiologique, la distension de l'organe, mais encore par les excitations de tous les nerfs sensibles (les pneumogastriques feraient exception — Nawrocky et Skabitchewsky (1) contrairement à Mosso et Pellacani),

(1) Nawrocky et Skabitschewsky, *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, vol. XLIX, 1891, p. 141-158.

des nerfs sensoriels et même par des excitations d'origine cérébrale comme le travail mental, certaines émotions (la peur), l'idée de miction, la vue d'un urinoir, la perception du bruit d'un robinet qui coule ; dans ces derniers cas, les réflexes sont dans une certaine mesure des réflexes conditionnels. La vessie réagit à ces diverses excitations avec une très grande facilité : « elle est un esthésiomètre plus sûr que la pression sanguine, et pas inférieur à l'iris même » (Mosso et Pellacani).

Centres corticaux. — Contrôle volontaire exercé sur l'appareil vésico-urétral.

Centres moteurs. — L'excitation, chez le chien, le lapin, le singe, du gyrus sigmoïde (droit ou gauche), en avant et en arrière du sillon crucial au voisinage de la ligne médiane, provoque des contractions du detrusor avec évacuation plus ou moins complète du réservoir urinaire (Bochefontaine (1), François-Frank, Bechterew et Mislawsky (2), Sherrington); la même excitation agit également sur les sphincters pour produire soit la contraction de l'urètre (François-Frank, Meyer), soit son relâchement (François-Frank, Reimers). Existe-t-il dans l'écorce cérébrale un véritable centre pour le detrusor d'une part, pour les sphincters d'autre part ? Existe-t-il un centre commun dont l'excitation aurait à la fois pour conséquences la contraction de l'un et l'inhibition des autres ? L'excitation cérébrale n'agirait-elle pas simplement sur les centres sous-corticaux ou médullaires pour provoquer des réflexes vésicaux et urétraux ? Autant de questions qui ne sont pas résolues. Il est probable cependant que l'écorce cérébrale exerce un double rôle, comme centre et comme origine de réflexes.

Les lésions de la région motrice du cerveau peuvent également, chez l'homme, donner lieu à des troubles vésicaux (nombreuses observations sur des blessés de guerre) ; une lésion unilatérale suffit à les provoquer, mais ils disparaissent rapidement, la suppléance se faisant par l'hémisphère du côté opposé. Les troubles persistent d'une manière durable, quand les lésions sont bilatérales. D'après certains auteurs [Czylharz et Marburg, Pfeifer (3)], il existerait un centre vésical au voisinage du centre pour les mouvements de la hanche ; suivant d'autres [Foerster (4), Kleist (5)] il y en aurait un second dans le lobule para-central, voisin du centre pour les mouvements du pied, mais leur action respective sur le detrusor ou sur les sphincters n'est pas encore nettement élucidée.

Malgré leur imprécision, ces résultats expérimentaux et ces observations cliniques plaident en faveur de l'existence de centres corticaux pour la vessie reliés aux centres sous-corticaux et médullaires, et associés avec eux dans

(1) Bochefontaine, *Archiv. de Physiol. norm. et path.*, 2e série, t. III, 1876, p. 140.
(2) Bechterew et Mislawsky, *Neur. Zentralblatt*, Bd. VII, 1888, p. 505-509.
(3) Pfeifer, *Zeitschr. f. d. ges. neurol. u. Psychiatrie*, Bd. XLVI, 1919, p. 173.
(4) Foerster, *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie*, Bd. LXXIV, 1918, p. 582.
(5) Kleist, *Allg. Zeitschrift f. Psychiatrie*, Bd. LXXIV, 1918, p. 543.

leur fonctionnement. Ce sont ces centres corticaux qui permettent le contrôle volontaire des fonctions de l'appareil vésico-urétral : la mise en train de la miction, son interruption brusque quand elle est en cours, et au besoin la contention de l'urine dans la vessie par la contraction du sphincter strié. Quant au rôle de l'écorce cérébrale comme origine de réflexes vésicaux, il n'est pas douteux, ainsi qu'on l'a vu précédemment.

Centres sensitifs. — Les lésions corticales ne causent guère de troubles de la sensibilité vésicale, de sorte que l'on ne sait pas où localiser l'aire corticale nécessaire à la perception du besoin d'uriner. Adler croit pouvoir situer le centre pour cette sensation au niveau du gyrus fornicatus, mais son opinion repose sur des bases insuffisantes.

Voies intra-cérébrales.

1. ***Voies centrifuges.*** — Chez les animaux, ces voies passent par la capsule interne avec relai dans le thalamus suivant les uns (Bechterew et Mislawsky), sans relai suivant les autres. L'excitation électrique de la capsule interne provoque, en effet, des contractions vésicales (Bechterew et Mislawsky).

Il doit en être de même chez l'homme : les lésions de la capsule interne produisent des troubles vésicaux (rétention d'urine, puis évacuations automatiques ou difficulté de la miction volontaire, qui reste possible) ; ces troubles disparaissent rapidement parce que l'hémisphère intact suffit à la fonction. De la capsule interne, les fibres centrifuges gagnent ensuite les pédoncules cérébraux.

2. ***Voies centripètes.*** — On ne connaît de leur trajet qu'un point très limité dans le mésencéphale (entre l'aqueduc de Sylvius et la racine mésencéphalique du trijumeau), dont la destruction bilatérale supprime définitivement la sensation du besoin d'uriner (Barrington).

PHARMACOLOGIE DE LA VESSIE

On ne parlera ici que des substances dont l'étude présente quelque intérêt au point de vue de l'innervation de l'appareil vésico-urétral.

D'une manière générale les poisons qui agissent sur le système sympathique, comme l'adrénaline, exercent sur la vessie la même influence que le nerf hypogastrique, et ceux qui influent sur le parasympathique, comme la pilocarpine et la physostigmine, ont sur la vessie une action comparable à celle du nerf pelvien. Les résultats observés présentent cependant quelques variations suivant l'espèce animale, et suivant les doses de poison employées.

Boeminghaus (1) en 1923 a, le premier, étudié par la méthode pharma-

(1) Boeminghaus, *Zeitsch. f. d. ges. exp. Med.*, Bd. XXXIII, 1923, p. 378.

cologique la répartition des fibres sympathiques et parasympathiques dans la musculature vésico-urétrale, découpée en petites bandes prises en diverses régions de cette musculature. Il a vu que les trois quarts supérieurs du detrusor se contractent sous l'action de la pilocarpine, et non de l'adrénaline : ils reçoivent donc exclusivement des fibres parasympathiques. C'est l'inverse pour le sphincter lisse et le trigone qui sont par conséquent innervés par des fibres sympathiques. Le quart inférieur du corps vésical réagit aux deux substances ; il a donc une innervation mixte. Young et Macht, par la même méthode, ont confirmé les résultats de Boeminghaus qui s'accordent d'autre part avec les recherches de Fagge, de Wesson et d'autres, d'après lesquelles la partie supérieure et la partie inférieure de la vessie ont une origine embryologique différente.

Boeminghaus n'ayant pas, dans ses recherches, observé d'action inhibitrice sur les muscles (detrusor et sphincter) en a conclu qu'il n'existe pas de nerfs directement inhibiteurs pour l'appareil vésico-urétral, et que l'inhibition de ces muscles se ferait par des réflexes périphériques, mais Ikoma, par la même méthode que la sienne, a vu se produire l'inhibition du detrusor par l'adrénaline, de sorte que l'opinion de Boeminghaus paraît peu vraisemblable.

L'atropine inhibe le detrusor chez le chat : son action est donc, sur la vessie comme sur d'autres organes (cœur, glandes), antagoniste de celle de la pilocarpine et de la physostigmine. Le curare paralyse, chez le chat, le sphincter strié, tandis que le detrusor continue à se contracter normalement (Barrington). Langley et Anderson (1) ont utilisé la nicotine pour établir les relais ganglionnaires sur le trajet des fibres qui se rendent à l'appareil vésico-urétral.

ABSORPTION PAR LA VESSIE

La question de l'absorption par la vessie a été étudiée par un grand nombre d'expérimentateurs : les uns (Küss, Guyon, Pousson et Sigalas, etc.), sont d'avis que la paroi vésicale est absolument imperméable aux substances qui sont contenues dans le réservoir, les autres (Ségalas père et fils, Kaupp, Paul Bert, Brown-Séquard, Ashdown et d'autres) admettent, au contraire, que cette paroi possède un certain pouvoir d'absorption.

Quand la muqueuse est lésée, le passage des substances introduites dans la vessie, après ligature des uretères et de l'urètre, n'est pas douteux. Quand elle est normale, l'absorption est encore possible, mais elle est toujours très lente ; la démonstration en a été faite pour nombre de corps : urée (Ashdown), eau, glucose (Gerota), alcaloïdes (Ségalas), iodure de potassium (Demarquay), cocaïne et alypine (Macht), alcool (Völtz Baudrexel et Dietrich). Nicloux et son élève Victoire Nowicka (2) ont repris récemment (1913)

(1) Langley et Anderson, *Journ. of Physiol.*, vol. XVIII, 1895, p. 71.
(2) Nicloux et Nowicka, *Journ. de Physiol. et de Pathol. gén.*, vol. XV, 1913, p. 296.

l'étude de la perméabilité et du pouvoir absorbant de la vessie en employant l'alcool ; ils ont tiré de leurs expériences, nombreuses et variées, les conclusions suivantes :

« La vessie est perméable pour l'alcool : l'épithélium vésical se laisse traverser dans les deux sens, le passage peut se faire de l'urine dans le sang et du sang vers l'urine, il dépend de la différence de concentration.

« Cette perméabilité est certainement de même ordre pour d'autres substances, comme le montrent les expériences d'un grand nombre d'expérimentateurs, mais très vraisemblablement cette propriété n'est pas générale. »

On a objecté aux expériences qui démontrent la perméabilité vésicale, que les substances introduites dans la vessie restent pendant quelque temps en contact avec la muqueuse urétrale dont la capacité d'absorption est très grande (Alling, Pousson et Sigalas). Nicloux et Nowicka ont réfuté cette objection : « Il n'y a pas lieu, disent-ils, de faire jouer à l'urètre seul un pouvoir absorbant, nos expériences démontrent, en effet, que la vessie est perméable et jouit d'un pouvoir d'absorption considérable. »

PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'APPAREIL VÉSICO-URÉTRAL

L'appareil vésico-urétral peut être atteint de troubles dont les plus importants sont l'incontinence et la rétention d'urine. Ces troubles sont d'origine mécanique par lésions locales de la vessie et de l'urètre, ou d'origine nerveuse, par lésions du système nerveux central ou périphérique, ou purement fonctionnels. Ces derniers sont ceux chez lesquels on ne trouve aucune lésion locale ou nerveuse.

Troubles d'origine mécanique. — Les incontinences mécaniques sont généralement le résultat de malformations congénitales ou de traumatismes (accidentels ou opératoires) qui intéressent les sphincters : il y a absence ou suppression des moyens de contention de l'urine.

Les rétentions mécaniques se rencontrent dans les rétrécissements, les calculs et la compression de l'urètre, dans l'adénome, le cancer et les abcès de la prostate. Il s'y ajoute fréquemment un élément nerveux, en particulier dans l'hypertrophie prostatique (inhibition réflexe du detrusor, ou mieux, dans la rétention incomplète et chez le prostatique « sans prostate » suppression du 2e réflexe de Barrington, par troubles de la sensibilité de la muqueuse urétrale, G. Lemoine). On a parlé aussi, pour expliquer le « prostatisme », d'un facteur humoral (voir Prostate).

Troubles d'origine nerveuse. — On les a décrits en étudiant l'influence du système nerveux sur l'appareil vésico-urétral ; on peut les résumer de la manière suivante : Toutes les lésions, consécutives à un traumatisme ou à une infection, qui touchent à l'innervation de l'appareil vésico-urétral, que ce soit au niveau de l'écorce cérébrale, des régions sous-corticales, de la

moelle ou des nerfs périphériques pelviens, ont pour conséquence d'abord une paralysie du detrusor et un renforcement de l'occlusion sphinctérienne : d'où rétention d'urine, surdistension de la vessie et miction par regorgement. Quand les lésions sont unilatérales, ou peu importantes, les fonctions vésicales se rétablissent peu à peu. Au stade de rétention fait suite, après un temps variable, un stade de « miction automatique » ou mieux de « miction réflexe périodique » avec fréquence des mictions par suite de l'hyperexcitabilité du detrusor ; dans les lésions corticales l'évacuation de la vessie est en principe (c'est le cas chez les animaux) complète comme chez le jeune enfant ; si les lésions sont médullaires ou périphériques, elle est incomplète. Suivant le siège de la lésion, la sensibilité vésicale est ou non conservée, sans qu'il y ait de modification dans les caractères de la miction.

Troubles fonctionnels. — Les troubles fonctionnels (incontinence, y compris l'incontinence essentielle, pollakiurie, spasmes de l'urètre, bégaiement urinaire, rétention) sont en général des réflexes vésico-urétraux — moteurs ou inhibiteurs — exagérés, qui se produisent le plus souvent chez des sujets prédisposés (psychopathie, déficience intellectuelle). L'arc réflexe est intact et fonctionne normalement : ce qui est anormal c'est d'une part l'excitation qui provoque le réflexe; c'est d'autre part et surtout le déséquilibre du contrôle cérébral. Les excitations qui donnent naissance à ces troubles fonctionnels proviennent de sources diverses : de l'appareil vésico-urétral, des régions voisines en particulier de la zone génitale, de régions plus éloignées, et enfin du cerveau lui-même : on en trouvera de nombreux exemples dans les traités d'Urologie et de Neurologie.

PROSTATE

Par Ch. DUBOIS

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Lille.

La prostate, chez l'homme adulte, a la forme et le volume d'une châtaigne. Elle est traversée par la première partie de l'urètre (urètre prostatique) qui la divise en deux portions très inégales, l'une pré-urétrale, l'autre, la plus importante, post-urétrale. Cette dernière est également traversée par les canaux déférents qui vont s'aboucher dans l'urètre postérieur de chaque côté du verumontanum.

Ces rapports intérieurs de la prostate sont d'ailleurs variables suivant l'espèce animale, et on n'a guère jusqu'ici retrouvé cette disposition que chez le chien, dont la prostate est semblable à celle de l'homme.

La partie pré-urétrale de la prostate est presque exclusivement formée d'éléments musculaires ; la partie post-urétrale (les 5/6 du volume total) contient du tissu glandulaire, comprenant 30 à 50 lobules constitués par des acini auxquels font suite les canaux excréteurs, au nombre de 15 à 32, qui s'ouvrent, eux aussi, dans l'urètre prostatique, dans les rigoles du verumontanum. Il existe également, à côté du tissu glandulaire, de nombreuses fibres musculaires lisses disposées dans le sens longitudinal au niveau des tubes excréteurs, dans le sens circulaire au niveau des alvéoles (Rudinger, Griffiths, Lusena).

Les glandes prostatiques de l'homme apparaissent au commencement du 3e mois, sous l'aspect de bourgeons pleins nés du revêtement endodermique du sinus uro-génital. Chez la femme, le développement des glandes urétrales reproduit celui des glandes prostatiques de l'homme ; elles évoluent toutefois plus lentement et n'atteignent jamais l'importance de celles-ci ; glandes prostatiques rudimentaires, elles peuvent, comme chez l'homme, produire des concrétions azotées.

Quoi qu'il en soit, chez le fœtus mâle du 4e mois, la prostate est représentée par quatre bourgeons pleins, implantés sur l'épithélium urétral ; puis ces bourgeons se multiplient, s'accroissent, se creusent au 5e mois, se groupent en deux amas, un droit et un gauche. Dans le même temps, les

parois de l'urètre s'épaississent, acquièrent du tissu musculaire lisse et forment un bourrelet annulaire, dans la masse duquel sont engagées les portions glandulaires formées.

Quant à l'utricule prostatique qui, chez l'adulte, s'ouvre dans le verumontanum, entre les deux canaux éjaculateurs, c'est un organe rudimentaire exclusivement formé par l'extrémité caudale non oblitérée des deux canaux de Müller : la résorption de la cloison qui les sépare produit l'apparition d'un petit tube impair, situé contre la prostate. Peu apparent chez l'homme, cet organe prend un volume considérable chez les carnassiers, les ruminants et se divise, comme chez la femelle, en deux portions : vaginale et utérine. Il correspond, chez l'homme, au vagin.

Pour Perna (1924 et 1925), ce serait aux dépens de la paroi dorsale du sinus uro-génital, après l'atrophie de l'extrémité caudale des conduits de Müller, que naîtrait l'utricule prostatique : de nombreuses glandes prostatiques prendraient origine du revêtement du sinus uro-génital pour constituer le lobe moyen, considéré souvent comme une formation inconstante et variable, et qui, pour Perna, représenterait le lobe glandulaire utriculaire de la prostate.

La prostate est surtout connue, du point de vue physiologique, comme glande exocrine. On lui a également attribué une fonction endocrine, dont l'existence reste très hypothétique.

Le produit de la sécrétion est un liquide peu épais, lactescent, légèrement alcalin sur le vivant (Posner) acide sur le cadavre (Pœhl), qui contient des sels minéraux (chlorures, surtout NaCl, sulfates Ca et Mg, phosphates Na, Ca et Mg) de l'albumine mais pas de mucine, des globules de lécithine, qui donnent au liquide son aspect laiteux, des corpuscules particuliers, incolores ou brunâtres, qui présentent la réaction des corps amyloïdes, des éléments figurés (cellules épithéliales, leucocytes, hématies). Il renferme aussi le sel phosphorique d'une base (base de Schreiner) analogue à la spermine, qui entre dans la constitution des cristaux de Böttcher, signalés par cet auteur dans le sperme desséché. C'est cette base de Schreiner qui donnerait au sperme son odeur particulière. On trouve encore dans le liquide prostatique des rongeurs un ferment, la vésiculase (Camus et Gley) qui a pour propriété de provoquer la coagulation de la sécrétion des vésicules séminales ; c'est grâce à cette coagulation que se forme, à la fin de la copulation, le bouchon vaginal, constaté depuis longtemps par les zoologistes, qui sert à retenir les spermatozoïdes à l'intérieur des voies génitales femelles.

L'évacuation dans l'urètre de la sécrétion prostatique, par les conduits excréteurs, se fait en très peu de temps, presque d'un seul coup, à cause de la disposition des fibres musculaires lisses que nous avons décrites ci-dessus. Pour Exner, la masse musculaire prostatique est d'une telle puissance qu'elle doit aussi participer au processus de l'éjaculation.

La sécrétion du liquide prostatique par les cellules glandulaires, et son excrétion par la contraction des fibres musculaires, est sous la dépendance du système nerveux. L'innervation de la prostate est double ; le nerf érec-

teur (système parasympathique pelvien) lui fournit des fibres motrices (Eckhard), le nerf hypogastrique (système sympathique) des filets moteurs et sécréteurs (Mislawsky et Bormann). Il faut y ajouter des filets inhibiteurs (Mislawsky, 1927) et vaso-dilatateurs (L. Weekers) qui proviennent des deux sources à la fois.

L'excitation du nerf érecteur chez le chien provoque l'écoulement du liquide prostatique dans l'urètre ; si on prolonge l'excitation, l'écoulement s'arrête. Eckhard en conclut que ce nerf n'est pas véritablement un nerf sécréteur de la prostate, mais qu'il produit, en faisant contracter les fibres musculaires, l'évacuation de la sécrétion accumulée dans les conduits excréteurs.

Mislawsky et Bormann, opérant sur des chiens curarisés, introduisent dans l'urètre, par une boutonnière périnéale, une canule de verre coudée, reliée à un tube de verre long de 400 mm., portant une graduation, et rempli jusqu'à un certain niveau avec une solution physiologique de NaCl. L'excitation des nerfs érecteurs provoque d'abord l'ascension rapide du liquide dans le tube, placé verticalement; puis le niveau reste stationnaire et s'abaisse même lorsque l'excitation a cessé ; ce résultat confirme les expériences d'Eckhard. L'excitation des nerfs hypogastriques fait également monter le niveau du liquide, mais dans ce cas l'ascension est continue, indiquant une sécrétion vraie « tout à fait semblable à celle qu'on observe, par exemple, pour les glandes salivaires ». Les nerfs hypogastriques sont donc bien les nerfs sécréteurs de la prostate, mais ils renferment également des filets moteurs ; après avoir, en effet, provoqué d'abord une sécrétion abondante par l'excitation de ces nerfs, puis paralysé par l'atropine leurs fibres sécrétoires, Mislawsky et Bormann ont vu qu'une nouvelle excitation produisait encore l'évacuation du liquide prostatique, c'est-à-dire un effet tout à fait semblable à celui que donne le nerf érecteur.

L'étude de l'innervation vaso-motrice de la prostate a été faite, chez le chien, par L. Weekers au moyen surtout de la méthode pléthysmographique : l'auteur enregistrait les variations de volume soit de la prostate entière, soit de chacun des deux lobes séparément. Il a constaté que l'excitation des nerfs érecteurs comme celle des nerfs hypogastriques, produisait l'augmentation de volume de la prostate et que même l'excitation unilatérale d'un seul de ces nerfs provoquait une égale augmentation de volume des deux lobes de la glande, ce qui prouve que chacun de ces nerfs fournit des fibres vaso-dilatatrices à la fois au même côté et au côté opposé de la prostate.

Aucun des nerfs qui se rendent à la prostate ne paraît contenir de filets vaso-constricteurs (L. Weekers).

La sécrétion prostatique est continue, mais peu abondante en dehors de l'acte sexuel ; elle s'exagère pendant l'érection et elle est évacuée dans l'urètre postérieur dans le premier temps de l'éjaculation. Elle fait donc partie d'un phénomène réflexe important, dont on vient de décrire les voies centrifuges, en ce qui concerne la prostate elle-même. Quant au centre, situé dans la moelle lombo-sacrée, et aux voies centripètes du réflexe, il n'y a pas lieu d'en parler ici (voir Éjaculation). On rappellera seulement que

dans leurs recherches, Mislawsky et Bormann ont observé la sécrétion du liquide prostatique à la suite de l'excitation du bout central d'un nerf hypogastrique, le nerf homonyme du côté opposé étant intact. La même excitation donne encore le même résultat lorsque le ganglion mésentérique inférieur est séparé du reste de la chaîne sympathique, et par conséquent de la moelle lombaire. Ce ganglion joue-t-il, comme on l'a dit, le rôle d'un centre réflexe périphérique ? Il est plus logique d'admettre, d'après les travaux de Langley et Anderson (voir Sympathique), qu'il s'agit d'un « axon-reflex ».

La sécrétion prostatique exerce une action activante sur la motilité des spermatozoïdes. Cette action est due en partie à la dilution du sperme. Les spermatozoïdes immobiles dans le testicule et dans la tête de l'épididyme, présentent, en effet, des mouvements très vifs lorsque le sperme est mélangé soit à du liquide prostatique, soit simplement à une solution physiologique de NaCl, mais la durée des mouvements est 7 à 10 fois plus longue quand le mélange du sperme est fait avec le suc prostatique. Il y a donc, outre la dilution, une action excitante qui serait due (Steinach, Walker) à la présence dans l'humeur prostatique de substances nutritives spéciales.

La sécrétion prostatique n'est cependant pas une condition essentielle de cette motilité, car on a trouvé (Exner, Nagel, Tournade) des spermatozoïdes animés de mouvements très actifs dans le sperme retiré de la queue de l'épididyme et du canal déférent. Cette motilité acquise par les spermatozoïdes durant leur transit dans l'épididyme serait due (Tournade) à une action excito-motrice exercée par l'épithélium épididymaire. En quantité excessive la sécrétion prostatique paralyserait et détruirait les spermatozoïdes, par suite du développement d'un acide (Luciani) ; toutefois des recherches de Lohnstein portant sur 542 cas ont montré que la réaction de la sécrétion prostatique n'a aucune influence sur leur vitalité.

Indépendamment de leur action sur la motilité des spermatozoïdes, la sécrétion de la prostate et celle des glandes annexes de l'appareil génital, sans être d'une nécessité absolue pour la fécondation (Iwanoff) paraissent favoriser nettement le pouvoir fécondant, par un mécanisme qui est d'ailleurs encore très mal connu. Des expériences de Steinach (ablation de la prostate et des vésicules séminales) de Walker (ablation de la prostate seule) ont, en effet, montré que chez les animaux ainsi opérés le pouvoir fécondant était ou très affaibli ou complètement supprimé.

L'heureuse influence que la sécrétion prostatique exerce sur la motilité et le pouvoir fécondant des spermatozoïdes fait déjà ressortir le rôle que joue la prostate dans les fonctions sexuelles. Ce rôle se précise encore si l'on examine les rapports qui existent entre le testicule d'une part, et les glandes annexes de l'appareil génital, y compris la prostate, d'autre part. Comme le testicule, la prostate, petite dans l'enfance, se développe considérablement au moment de la puberté, pour atteindre son état parfait vers 25 ou 35 ans. Dans la vieillesse, on la trouve ou atrophiée, c'est le cas le plus fréquent (Simmonds), comme le testicule, ou augmentée de volume. L'hypertrophie peut intéresser les tissus glandulaire, musculaire et conjonctif,

quand elle n'est pas due, ainsi qu'on l'a parfois observé, à l'accumulation de sécrétion durcie dans les tubes glandulaires élargis.

Les malformations du testicule s'accompagnent généralement de malformations de la prostate : unilatérales (monorchidie, atrophie ou absence d'un testicule), elles entraînent l'arrêt de développement du lobe prostatique et de la vésicule séminale du même côté ; bilatérales, elles ont pour conséquence l'atrophie de la prostate, au moins dans certains cas, et celle des vésicules séminales, constatée dans toutes les observations (Godart, Launois). Chez certains animaux, il existe une cryptorchidie temporaire, correspondant à la période de repos génital : le testicule et la prostate sont alors en régression et la spermatogénèse ainsi que la sécrétion prostatique sont momentanément supprimées. Les organes reprennent leur volume et ces fonctions réapparaissent avec le réveil de l'activité sexuelle.

La castration dans le jeune âge, chez les animaux (Hunter, Leroy d'Étiolles, Launois, Mendola) ou chez l'homme, empêche le développement de la prostate, qui s'atrophie si l'opération est pratiquée à l'âge adulte, (Kirby, Legueu) ; cette atrophie, souvent incomplète et inappréciable macroscopiquement, atteint surtout le tissu glandulaire, ainsi qu'il résulte des observations microscopiques d'Albarran et Motz.

L'angio-neurectomie, c'est-à-dire l'excision du cordon à l'exception du canal déférent et de l'artère déférentielle, aurait les mêmes effets que la castration double (Albarran et Motz, Lesin) tandis que la castration unilatérale, ainsi que la résection des deux canaux déférents (Legueu) ne produisent qu'une atrophie peu marquée de la glande prostatique.

C'est en se basant sur les observations précédentes, confirmées par les résultats expérimentaux, et aussi sur les faits, souvent cités, de disparition des fibromes utérins, et d'atrophie de la matrice à la suite de l'ovariotomie que les chirurgiens en vinrent à penser que la castration pourrait avoir le même effet sur la prostate hypertrophiée. Ramm, White (1893), précédés d'ailleurs par Sinitzin (1885) et suivis par presque tous les chirurgiens urologues, utilisèrent la castration comme moyen thérapeutique des accidents de l'hypertrophie prostatique ; on fit aussi l'angio-neurectomie et la résection des deux déférents dans le même but. Des résultats favorables furent communiqués aux divers Congrès et Sociétés d'Urologie, et ces interventions jouirent d'abord d'une certaine vogue ; mais les échecs furent nombreux pour une mutilation relativement grave, et l'on renonça bientôt à ces méthodes de traitement.

Il n'y a pas lieu de trop s'étonner de ces échecs, qui n'infirment nullement l'influence qu'exerce le testicule normal sur la prostate. L'hypertrophie prostatique, ou mieux le prostatisme, se développe, en effet, à un âge où l'activité sexuelle diminue, où la fonction du testicule décroît : ne serait-ce pas cette insuffisance testiculaire qui causerait au contraire le prostatisme (avec atrophie ou hypertrophie de la glande) ? Cette opinion soutenue par divers auteurs, en particulier par Rohleder, s'accorde bien avec les résultats favorables obtenus dans le traitement de cette affection par les injections d'extraits testiculaires (Karo, Carnot) ou d'extraits complexes comprenant à

la fois testicule, prostate et vésicule séminale, ou même d'extraits prostatiques seulement (Selli, Carnot).

Si les extraits prostatiques peuvent réveiller la fonction testiculaire, c'est donc que la prostate exerce également une action sur le testicule. Les recherches de Serrallach et Parès semblent le démontrer : à la suite de la prostatectomie chez le chien, ces auteurs auraient, en effet, observé l'atrophie de cet organe avec suppression de l'éjaculation. Mais leurs résultats ont été contestés par Walker, Papin, Bartrina et ses élèves, Leotta, qui, après la même intervention, n'ont pu constater ni atrophie du testicule, ni modifications de sa structure histologique, ni troubles de l'érection et de l'éjaculation.

De tout ce qui précède, on peut conclure qu'il existe entre le testicule et la prostate, et on peut ajouter toutes les glandes annexes de l'appareil génital, une corrélation très utile à l'exercice normal de la fonction de reproduction.

Le mécanisme par lequel s'établit cette corrélation est double, nerveux et humoral. L'excitation électrique du testicule ou du cordon spermatique produit, par voie réflexe, la congestion de la prostate (Bormann); il est vraisemblable qu'à la suite de la castration, par exemple, les désirs sexuels étant diminués ou complètement disparus, les excitations qui, dans les conditions physiologiques, partent du testicule pour provoquer le fonctionnement de la glande prostatique sont supprimées : celle-ci, ne fonctionnant plus, s'atrophie. Mais d'après ce que l'on sait sur la sécrétion interne du testicule (voir Testicule), il faut admettre aussi que la prostate, privée par la castration de son excitant normal, l'hormone ou mieux l'hormazone testiculaire, tend à s'atrophier en même temps que les autres glandes sexuelles accessoires : si, en effet, on injecte à des chiens castrés de l'extrait testiculaire, l'atrophie ne se produit pas (Walker).

L'action inverse de la prostate sur le testicule peut-elle s'expliquer, elle aussi, à côté d'une intervention nerveuse, par la déficience d'une sécrétion interne de la prostate? Aucun doute ne serait possible s'il était démontré que cette glande possède une fonction endocrine; mais rien n'est moins prouvé, et depuis le 1er Congrès International d'Urologie (1908) où, dans son rapport sur la Physiologie de la Prostate, Haberern s'exprime ainsi : « Le plus grand pas en avant... fut l'heureuse idée de considérer la prostate comme une glande à sécrétion interne », il faut reconnaître que la question n'a guère avancé.

Serrallach et Parès venaient de publier leurs premières recherches expérimentales, à la suite desquelles ils avaient admis l'existence d'une sécrétion interne de la prostate. On peut les résumer de la manière suivante : La prostatectomie chez le chien entraîne, dans une première période, l'atrophie testiculaire accompagnée d'aspermie; l'ingestion par voie gastrique d'extrait glycériné de prostate (prostatine) réveille la spermatogénèse. Dans une deuxième période, environ 5 à 6 mois après l'intervention, la prostate est régénérée, et la spermatogénèse rétablie. Ces résultats ont été contestés par Bartrina et ses élèves (expériences sur le chien) et Lichtenstern (sur de jeunes rats), et Papin a observé non pas la régénération de la prostate, mais

une pseudo-régénération due, soit à la formation de grands kystes, soit à une prolifération de tissu fibreux avec petits kystes.

Il paraît difficile, d'après cela, d'admettre une fonction endocrine de la prostate; les expériences, plus récentes (1924), de Mendola ne sont guère plus concluantes : ce chirurgien, à la suite de la prostatectomie chez le chien, a remarqué des troubles trophiques cutanés, l'augmentation de la coagulabilité du sang, une éosinophilie assez marquée, et la diminution des pouvoirs de défense antibactérienne. Il croit que la prostate est très vraisemblablement dotée d'une fonction endocrine, dont l'insuffisance provoque ces diverses manifestations, mais il ajoute que l'existence d'une telle sécrétion aurait toutefois besoin d'être « confirmée par des recherches ultérieures, spécialement physiologiques, lesquelles malheureusement sont jusqu'ici peu et insuffisamment démonstratives ».

On peut en dire autant des expériences faites avec les extraits prostatiques : Jappelli et Matozzi ont observé une action anticoagulante sur le sang du chien, et des effets toxiques qui se traduisent par la paralysie du centre respiratoire et des troubles de l'appareil cardio-vasculaire. Thaon a signalé, lui aussi, la toxicité de ces extraits et leur action hypotensive et cardio-modératrice. Hallion, Morel et Papin ont constaté la vaso-dilatation pénienne, Dubois et Boulet l'augmentation de volume du cerveau. Ces derniers, précédés d'ailleurs par Ott et Scott, ont vu avec Battez la contractilité vésicale augmenter (extraits de prostate de chien, et de prostate humaine recueillie chez un supplicié, âgé de 20 ans), ce qui a été confirmé sur la vessie isolée par Macht et Matsumoto, qui ont d'autre part obtenu des effets stimulants d'intensité variable sur divers organes génito-urinaires (utérus, trompe de Fallope, uretère, vésicule séminale). L'ingestion d'extrait prostatique desséché active la croissance et la métamorphose des larves de grenouille, de crapaud et de salamandre (Macht); les émulsions prostatiques, surtout lorsqu'elles sont injectées en même temps que les émulsions testiculaires, provoquent, d'après Bogolovsky et Korentchevsky, une augmentation notable des échanges azotés et de la diurèse, et par suite exercent une heureuse influence sur l'organisme tout entier. L'amélioration de l'état général, le « rajeunissement » signalés par les cliniciens chez la plupart des sujets prostatectomisés trouveraient leur explication, selon ces auteurs, dans la reprise du fonctionnement normal de la prostate, après l'intervention, le tissu glandulaire cessant d'être comprimé par la tumeur des glandes périurétrales. Le même mécanisme avait déjà été invoqué par Dubois et Boulet pour expliquer le réveil de la contractilité vésicale à la suite de la prostatectomie. Il est cependant possible que cette opération supprime une cause d'intoxication de l'organisme, car Legueu et Gaillardot ont montré, par des expériences sur le chien, la grande toxicité des extraits de prostate hypertrophiée, c'est-à-dire d'adénome prostatique.

Comme l'ont fait remarquer Macht et Matsumoto à la suite de leurs recherches sur la vessie, les extraits prostatiques n'exercent cependant pas une influence spécifique sur ce viscère, ni, pourrait-on ajouter, sur d'autres organes; on sait, d'autre part, quels reproches il y a lieu de faire à la

méthode des extraits d'organes dans l'étude des sécrétions internes. Aussi faut-il être réservé dans les conclusions à tirer de ces résultats expérimentaux, et tout ce que l'on peut dire, c'est que l'existence d'une fonction endocrine de la prostate, bien que très vraisemblable, n'est pas suffisamment démontrée par les méthodes employées jusqu'ici pour la rechercher.

Les rapports de la prostate avec les glandes à sécrétion interne, autres que le testicule, seront étudiés et discutés dans un autre chapitre de cet ouvrage (voir Sécrétions internes); il en sera de même du rôle de la prostate dans l'occlusion de la vessie et la miction (voir Excrétion de l'urine).

TABLE DES MATIÈRES

DU TOME III

PHYSIOLOGIE DU FOIE

Par G.-H. ROGER.

Pages.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES 1

POIDS ET VOLUME DU FOIE 8

CONSTITUTION DU FOIE 10

Graisses et lipoïdes 15
Matières minérales 18

CIRCULATION SANGUINE 19

Veine porte 20
Veines sus-hépatiques 23
Vaso-moteurs 24
Œdème et ascite 25
Conséquence des troubles de la circulation porte 28
Circulations collatérales 28
Anastomoses de la veine porte 30
Ligature de la veine porte 30
Ligature lente de la veine porte 34
Fistule porto-cave 35
Le sang porte et le sang sus-hépatique 36
Éléments figurés 37

SÉCRÉTION BILIAIRE 39

Caractères de la bile 39
Composition chimique 40
Matières colorantes 43
Origine des pigments biliaires 46
Transformation des pigments biliaires 61
Acides et sels biliaires 64
Lieu de production des acides biliaires 67
Cholestérine 68
Calculs biliaires 72
Mucine et pseudo-mucine 73
Rôle de la circulation sanguine dans la sécrétion biliaire 74
Transformation de la bile dans l'intestin 75
Circulation entéro-hépatique 75
Influence du système nerveux 77

Pages.

Variations de la sécrétion biliaire 77
Influence des cholagogues 79
Les éliminations par les voies biliaires 81
La sécrétion biliaire dans les états pathologiques. 83
Physiologie des voies biliaires 84
Rôle de la bile dans la digestion. 88
Rôle de la bile dans la digestion et l'absorption des graisses 91
Action de la bile sur le mucus 94
L'acholie intestinale. 96
Toxicité et rôle pathogène de la bile 99
Action de la circulation 101
Les ictères ; leur production expérimentale 102
Les infections biliaires 106

GLYCOGÈNE HÉPATIQUE. 108

Le glycogène 108
Préparation du glycogène hépatique 110
Propriétés du glycogène 111
Distribution du glycogène dans le foie 113
Influence du jeûne et de l'alimentation 115
Sucre du foie 125
Origines et nature du sucre hépatique 126
Les variations de la glycogénie hépatique 132
Influence du système nerveux sur la glycogénie hépatique 134
Quantité de sucre fournie par le foie 138
Glycogénie musculaire 139
Transformation du sucre. 140
Production du sucre en dehors du foie 140
Les glycosuries d'origine hépatique 141
Les diverses glycosuries. 145
Rôle du foie dans le développement de l'acétonémie 146

ACTION DU FOIE SUR LES MATIÈRES GRASSES 149

ACTION DU FOIE SUR LES MATIÈRES PROTÉIQUES ET LEURS DÉRIVÉS 155

Action sur les protéines et les protéoses 155
Action sur les acides aminés 157
Fonction uropoiétique du foie. 163
Applications cliniques. 170
Action du foie sur les nucléo-protéides. 172
Action du foie sur la créatine 179
Formation et destruction de l'acide oxalique dans le foie 180
Action du foie sur les substances aromatiques 181

RÔLE DU FOIE DANS LA COAGULATION DU SANG 182

ACTION DU FOIE SUR LES POISONS 187

Action du foie sur les poisons minéraux 189
Action du foie sur les alcaloïdes végétaux 190
Action du foie sur l'ammoniaque et les carbamates 191
Action du foie sur les divers poisons organiques 193
Transformation des alcaloïdes dans le foie 198
La glycogénie et l'action antitoxique 200
L'insuffisance hépatique ; l'ictère grave 204

ACTION DU FOIE SUR LES PARTICULES SOLIDES ET SUR LES MICROBES. 206

Action sur les microbes. 207

FERMENTS OXYDANTS ET RÉDUCTEURS 210

Les ferments réducteurs du foie 213

RÔLE THERMOGÈNE DU FOIE 215

Pages.
Hypothermie d'origine hépatique 217

Fonction martiale du foie. 219
La fonction martiale dans les états pathologiques 222

Autolyse hépatique 223
La toxicité des produits autolytiques 228
Produits hydrolytiques du foie 230

Régénération du foie. 232
Extirpation partielle et régénération du foie 232

Extirpation totale du foie 235

Physiologie pathologique du foie 240
Sérums cytolytiques 240
Cyrrhoses expérimentales 240

Synergies fonctionnelles et sympathies morbides 243
Synergie des diverses fonctions du foie 243
Synergie du foie et des autres parties de l'organisme 245

PHYSIOLOGIE DE LA VÉSICULE ET DES VOIES BILIAIRES EXTRA-HEPATIQUES

Étude physiologique de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée. Epreuve de Meltzer-Lyon et de Stepp.

Par M. CHIRAY et I. PAVEL

La fonction contractile de la vésicule 254
Critique des théories et expériences contraires à la notion de la contractilité vésiculaire. . 258
Expériences démontrant la contractilité vésiculaire 264
Étude de la contractilité vésiculaire sur la vésicule séparée du corps 265
Étude de la contractilité vésiculaire sur l'animal vivant 275
Étude de la contractilité vésiculaire sur l'homme vivant 280
Etude de la contractilité vésiculaire à l'aide de la cholécystographie. 281
Rôles réciproques de la contraction vésiculaire et du sphincter d'Oddi ; physiologie de ce sphincter. 283
Le vidage alimentaire de la vésicule 289
Le vidage pharmacodynamique de la vésicule. 292
Le rôle du système nerveux dans la contractilité vésiculaire 293

La fonction du réservoir biliaire 296

La fonction de concentration biliaire 297

La fonction d'absorption ou de résorption vésiculaire 302

La fonction sécrétoire de la vésicule 305
La sensibilité de la vésicule 306
Physiologie des voies biliaires après la cholécystectomie 307
Physiologie des voies biliaires extra-hépatiques 309

Physiologie de l'épreuve d'excrétion vésiculaire provoquée 310
Épreuve de Meltzer-Lyon, épreuve de Stepp 310

LES « FOIES » DES INVERTÉBRÉS

Par L. CUÉNOT.

Pages.

Les « foies » des invertébrés (fonction diastasique, absorbante, de réserve, excrétrice). 311

L'EXCRÉTION

Par L. CUÉNOT

L'excrétion 317
Méthode des injections physiologiques de matières colorantes 320

Le rein ouvert 321

Reins autonomes 322
Rein intestinal 324

Le rein d'accumulation 326

Le rein a déversement intérieur 330

Chloragogues péritonéaux 330
Arthrocytes de transformation. 334

Formes de passage entre les divers types de reins non ouverts 336

Propriétés supplémentaires des arthrocytes 337

PHYSIOLOGIE DES REINS

Par R. RATHERY

Structure des reins, modifications histo-physiologiques 341

Anatomie macroscopique 341
Anatomie microscopique 342
Néphridie dans la série animale 342
Étude chez les vertébrés des diverses parties constituantes du rein 346
Système glandulaire proprement dit 346
Disposition générale. 349
Corpuscule de Malpighi 350
Tube contourné. 352
Description des éléments constitutifs. 352
Modifications fonctionnelles de structure du tube contourné 368
Anse de Henle 378
Segment intermédiaire de Schweigger-Seidel 379
Canaux collecteurs. 381
Système vasculo-conjonctif. 382

L'urine.

Valeur de l'examen chimique des urines 387

Étude des différents corps chimiques contenus dans l'urine normale 389

Substances organiques 389
Substances azotées. 389
Substances organiques non azotées. 397

Pages

Indosé urinaire organique 399
Pigments 401
Ferments urinaires. 403
Éléments minéraux 404
Substances minérales 404
Rapports urologiques. 408

ACIDITÉ URINAIRE 417

Rôle du rein dans le maintien de l'équilibre acido-basique des humeurs 417
Acidité de titration 417
Acidité ionique 418
Comparaison et rapports entre l'acidité totale et l'acidité ionique 421
Le rôle du rein dans l'équilibre acido-base des humeurs 423
L'équilibre acido-basique des humeurs et son mode général de régulation. 423
Des modes d'action du rein pour assurer l'équilibre acido-basique. . . 425
Rôle du rein dans la formation de l'ammoniaque 428
Manifestations cliniques relevant de ce trouble de l'équilibre acido-basique 433
Modes de recherche et évacuation de l'acidose dans les néphrites . . . 434

Travail du rein.

Échanges gazeux du rein 438
Rythme sécrétoire normal 440

Facteurs mécaniques de la sécrétion rénale.

Quantité du sang circulant dans le rein 446
Rôle de la circulation sanguine 447
Pression de sécrétion. 452

Facteurs physico-chimiques de la sécrétion rénale.

Diurèse de dilution. 456
Diurèse des tubules. 459

Facteurs cellulaires.

Propriétés osmotiques des cellules rénales 467
Composition chimique de la cellule rénale 469
Rôle de la cellule comme agent sécréteur 472

Études expérimentales servant de base aux théories de la sécrétion rénale.

Sécrétion des colorants 478
Lieu d'élimination du colorant au niveau du rein. 480
Mode de sécrétion des colorants par les cellules rénales 489
Sécrétion des sels 485
Expériences sur le rein de grenouille 196
Lésions expérimentales des tubes rénaux. 501

Théories anatomo-physiologiques de la sécrétion rénale.

Théories faisant jouer un rôle au glomérule et au tubule rénal dans les phénomènes de la sécrétion urinaire. 505
Théorie ne faisant jouer qu'au tube urinaire seul un rôle sécréteur 514

Les éliminations rénales.

TYPES D'ÉLIMINATION RÉNALE 519
Éliminations de diffusion 520
Éliminations par sécrétion 521

Pages.

Concentration maxima de l'urée 524
Concentrations maxima des autres substances que l'urée 536
Débits des substances sans seuil 539
Débit de l'urée (technique, loi d'Ambard, constante uréo-sécrétoire) . . 536
Débit des autres substances 542
Débit des substances avec seuil 550
Théorie des seuils 562
Sécrétion des ions communs 566

Nerfs du rein.

Action du système nerveux sur la sécrétion rénale. 567
Les nerfs des reins et leurs terminaisons 567
Influence du système nerveux sur la sécrétion rénale 570

Perfusion rénale.

Liquide perfusant 586
Techniques 589
Technique de Starling 590
Technique de Carnot et Rathery 601
Résultats concernant la sécrétion des reins perfusés 603

Physiologie des diurétiques.

Mode d'action 613
Etude du mode d'action de quelques agents médicamenteux diurétiques 619

La glycosurie phlorizique et les glycosuries sans hyperglycémie.

Diabète rénal 641

Ligatures et obstructions temporaires des vaisseaux rénaux et des uretères.

ÉTUDES EXPÉRIMENTALES SUR LES URETÈRES 644

Intervention portant sur un seul rein 644
Troubles fonctionnels 644
Retentissement sur le rein ligaturé 644
Retentissement sur le rein non ligaturé 650
Modifications de structure 651
Hydronéphrose expérimentale 651
Retentissement portant sur le rein opposé 658
Ligature bilatérale des uretères 661
Oblitération partielle et ligature de l'artère rénale 662
Troubles de la sécrétion urinaire 662
Lésion du rein siège de la ligature artérielle 665
Lésions du rein opposé 667

OBLITÉRATION PARTIELLE ET LIGATURE DE LA VEINE RÉNALE 668

LIGATURE DE L'ARTÈRE ET DE LA VEINE RÉNALE 671

Transplantation des reins. Décapsulation rénale. Hypertrophie compensatrice et régénération rénale.

Décapsulation rénale 675
Hypertrophie compensatrice et régénération rénale. 675
Néphrectomie unilatérale 677
Résections partielles et blessures du rein 683
Hypertrophie compensatrice dans les néphrites 684

Sécrétion interne du rein.

Pages.
Sécrétion interne du rein normal. 686
Ferment sécrétés par le rein 686
Action diurétique de l'extrait rénal 687
Action du tissu rénal sur la pression artérielle. 689
Sécrétion interne du rein lésé. Néphrotoxines 690
Toxicité du tissu rénal 691
Néphrotoxines et sérums néphrotoxiques expérimentaux 692
Les néphrotoxines fabriquées spontanément dans l'organisme par le rein malade . . 695

EXCRÉTION DE L'URINE

Par Ch. DUBOIS.

Bassinet et uretère. 701
Pharmacologie de l'uretère 709
Mouvements péristaltiques de l'uretère 710
Vessie et urètre 712
Notions anatomiques 712
Nerfs 713
Physiologie. Miction 715

PROSTATE

Par Ch. DUBOIS.

Prostate 737

6047-28. — Tours, Imprimerie Arrault et Cie.

seconde radiographie identique à la première et reproduite à la même échelle. Les notations anatomiques ont été portées sur cette seconde image, de sorte que le lecteur embrasse d'un coup d'œil : la radiographie, le schéma analytique et son commentaire anatomique, sans qu'il ait à feuilleter le livre ou même à se reporter de l'image à la légende.

DANS LA MÊME SÉRIE (*En préparation*).

Atlas de Radiographie osseuse. — II. ***Système osseux pathologique.*** *Luxations, Fractures, Affections acquises, Malformations.*

Radiologie Clinique de l'Estomac et du Duodénum, par Pr Pierre DUVAL, Jean-Charles ROUX et Henri BÉCLÈRE. Un volume in-4 (25×32 cm.) de 350 pages comprenant 400 radiographies inédites et 400 schémas. (*Pour paraître en novembre 1927*).

Radiologie Clinique de l'Intestin, sous la direction de Pierre DUVAL, J.-C. ROUX et H. BÉCLÈRE, par MM. J. GATELLIER, F. MOUTIER et H. PORCHER.

Exploration radiologique de l'Appareil respiratoire, par MM. Pr Emile SERGENT, Francis BORDET, et Henri DURAND. Un volume in-4.

Radiologie clinique du Système urinaire, par MM. BELOT et PASTEAU.

Radiographie du Développement du Système osseux, par MM. BELOT et MOUCHET. Un volume in-4.

H. ROUVIÈRE

Professeur, Chef des travaux anatomiques à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomie Humaine

Descriptive et Topographique

DEUXIÈME ÉDITION REVUE ET CORRIGÉE

Traité complet en deux volumes ne se vendant pas séparément et comprenant 1668 *pages,* 988 *figures en noir et en couleurs.*

(1927)	Brochés.	250 fr.
Prix des 2 volumes	Cartonnés tête rouge . .	300 fr.

Un cartonnage spécial en 3 volumes, au prix de 330 *francs, permet l'expédition dans les pays où les envois sont limités à 3 kilos.*

Georges GUILLAIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Ivan BERTRAND
Chef du laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

Anatomie Topographique du système nerveux central

(1926). Un volume grand in-8° de 322 pages avec 60 planches originales. Broché. . . . . 80 fr.
Relié toile. . . . . 95 fr.

CE Traité a été écrit pour les étudiants poursuivant des études anatomiques, pour les médecins non spécialisés qui désirent repérer avec exactitude les lésions du système nerveux dans leurs autopsies, et pour les neurologistes qui travaillent dans les laboratoires. On y trouvera une description méthodique de toutes les coupes macroscopiques et microscopiques du système nerveux normal. Dans chaque coupe ont été indiqués des repères pour topographier les lésions éventuelles.

J. DÉJERINE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de la Salpêtrière, membre de l'Académie de Médecine.

Sémiologie des affections du système nerveux

(1926). 2e tirage conforme à l'édition de 1914. Un volume de 1220 pages, avec 564 figures en noir et en couleurs et 3 planches hors texte, relié toile. . . . . 190 fr.

CETTE réédition intégrale est conforme à l'ouvrage original, sans adjonctions ni suppressions. Seule, la table alphabétique générale a été complétée pour faciliter les recherches.

L'auteur passe en revue les troubles de l'intelligence et ceux du langage. Puis vient l'étude de la mobilité, comprenant les hémiplégies, les paraplégies, les atrophies musculaires, les désordres de l'équilibre, les convulsions, les contractures. Un chapitre est consacré à la topographie des paralysies et des atrophies musculaires et à leurs localisations anatomiques, un autre à l'exposé des explorations électriques.

Les chapitres suivants traitent de la sensibilité, des réflexes, des manifestations viscérales, des altérations trophiques, des troubles sensoriels. L'ouvrage se termine par une étude sur le liquide céphalo-rachidien.

CH. FOIX
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

J. NICOLESCO
Assistant d'Histologie à la Faculté de Médecine de Bucarest.

ANATOMIE CÉRÉBRALE

Les Noyaux gris centraux

et la région mésencéphalo-sous-optique

suivie d'un appendice sur l'Anatomie pathologique de la maladie de Parkinson

(1926). 582 pages, 356 fig., 4 planches en coul., broché. **135** fr.
Relié toile. **165** fr.

DANS une première partie, les auteurs rappellent les notions anatomiques élémentaires nécessaires. Ils terminent par un index alphabétique avec définition des centres et faisceaux de la région, suivi d'un rapide résumé d'embryologie générale. La deuxième partie, topographie, comporte une étude sur coupes sériées dans les trois plans vertico-frontal, horizontal et sagittal, d'abord des formations blanches colorées par les méthodes myéliniques, ensuite des formations grises colorées par la méthode de Nissl.

L'ouvrage se termine par la 3e partie *structurale*, comportant l'étude des différents noyaux de la région étudiée et par un important mémoire relatif aux lésions anatomiques de la maladie de Parkinson.

P. GILIS
Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Anatomie Élémentaire des Centres Nerveux

et du Sympathique chez l'homme

(1927). Un vol. de 232 pages avec 35 dessins et 1 planche. **20** fr.

EN cinquante pages qui constituent un abrégé de l'anatomie du système nerveux, véritable chef-d'œuvre d'exposition, l'auteur donne une vue d'ensemble sur le système nerveux tout entier, mettant nettement en évidence son unité. Il rappelle, dans une première partie, les notions classiques sur la structure du système nerveux de *la vie de relation*. Dans la seconde partie consacrée au *sympathique*, il montre que celui-ci est superposable au premier, avec une portion centrale cérébrospinale et une portion périphérique, avec un appareil afférent sensitif et un appareil afférent moteur et sécrétoire.

P. LECÈNE
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

R. LERICHE
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Thérapeutique Chirurgicale

OUVRAGE COMPLET EN TROIS VOLUMES

TOME I. — ***Généralités. — Membres***, par R. LERICHE. 644 pages.

TOME II. — ***Tête, Bouche, Cou, Thorax, Glande mammaire***, par P. LECÈNE; ***Rachis, Bassin***, par R. LERICHE; ***Nez, Oreilles, Larynx***, par F. LEMAITRE. 508 pages.

TOME III. — ***Abdomen et Organes Génito-Urinaires***, par P. LECÈNE, 646 pages.

(1926). Prix de chaque volume. Broché. . . . . **62** fr.
Prix de chaque volume. Relié toile, fers spéciaux . . . **75** fr.

La conception de cet ouvrage est entièrement nouvelle.

« Nous pensons, disent les auteurs, qu'il existe des « principes » de thérapeutique, c'est-à-dire des règles de conduite pratique, basées sur l'expérience, d'une application générale dans un groupe de cas particuliers dont il importe de mettre en évidence la signification et la valeur. »

Ils supposent connues du lecteur les données essentielles de clinique et de pathologie chirurgicale, c'est-à-dire l'anatomie pathologique, la sémiologie et le diagnostic positif et différentiel des lésions.

La thérapeutique chirurgicale comprend trois parties essentielles : 1° Les indications du traitement chirurgical; 2° La réalisation de ces indications; 3° Les résultats que donne l'acte chirurgical exécuté.

Les opinions indiquées dans ce traité sont celles des auteurs; on y retrouvera et l'expérience collective, qui se dégage de la lecture des livres et des mémoires spéciaux, et surtout leur vaste expérience personnelle.

Le chirurgien de carrière voudra s'appuyer sur l'autorité de deux éminents chirurgiens pour les grandes directives du traitement.

Le médecin trouvera enfin un ouvrage non surchargé de détails de technique et dont les indications précises lui permettront de savoir dans quelle mesure et à quel moment il doit faire appel à la chirurgie et ce qu'il peut en attendre.

F. LEJARS

Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.
Chirurgien de l'hôpital Saint-Antoine.
Membre de l'Académie de Médecine.

Exploration Clinique
et diagnostic chirurgical

DEUXIÈME ÉDITION ENTIÈREMENT REFONDUE

(1927). Un volume de 912 pages avec 1054 photographies et dessins originaux, broché . . . . . **100** fr.
Relié toile . . . . . **120** fr.

Pour établir cliniquement un diagnostic, il faut deux opérations distinctes mais connexes; d'abord la *recherche des signes physiques*, l'exploration, opération sensorielle qui nécessite une technique réglée et un entraînement progressif, puis l'*interprétation rationnelle des signes recueillis*, opération intellectuelle qui suppose des connaissances étudiées en pathologie.

« Devant telle ou telle affection régionale, dit le Professeur Lejars dans sa préface, *à quoi penser? comment explorer?* Je répéterai maintes fois ces deux appels qui traduisent au mieux l'idée qui m'a conduit. »

Il faut que le médecin — que tout médecin — sache regarder, palper, percuter, mobiliser, explorer, pour tout dire.

C'est cette technique, qui est *figurée et décrite* dans ce bel ouvrage : *figurée* par des photographies abondantes, inédites, *décrite* dans un style concis qu'ont su apprécier les médecins du monde entier pour lesquels « La Chirurgie d'urgence » du Professeur Lejars a toujours été le guide sûr et indispensable.

F. LEJARS

Traité de Chirurgie d'urgence

8e Édition (1921). *2e tirage* (1925). 1120 pages, 1100 figures, 20 planches : broché. **140** fr. Relié toile, en 2 vol. **175** fr

Pierre DELBET
Professeur de clinique chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris.

MENDARO
Assistant étranger à la clinique
du professeur Delbet.

Les Cancers du Sein

(1927). Un volume de 346 pages avec 238 figures et 4 planches hors texte en couleurs . . . . . 50 fr.

L'HISTOLOGIE permet d'établir le pronostic d'un grand nombre de cancers du sein. A la base de ce travail est la revision de toutes les préparations de tumeurs du sein du laboratoire du professeur P. Delbet avec notation de toutes les particularités intéressantes et la recherche des anciennes opérées. Puis le collationnement des faits cliniques et des faits microscopiques. — Ce livre est consacré à l'exposé des résultats obtenus, certains caractères microscopiques s'étant révélés liés à l'évolution du cancer.

Etude histologique générale. — Classification morphologique des tumeurs du sein. — Classification physiologique. — Pathogénie, Etiologie. — Symptomatologie. — Diagnostic. — Statistique générale. — Evolution des principales variétés des cancers. — Curage du creux susclaviculaire. — Opérabilité. — Opérations pour récidive. — Technique opératoire. — Thérapeutique non opératoire.

Maurice RENAUD
Médecin des hôpitaux de Paris.

Les Cancers

et leurs complications

ÉTUDE CLINIQUE DE LEUR ÉVOLUTION

(1927). Un volume de 324 pages avec 27 figures. . . . 30 fr.

L'ÉTUDE de l'évolution anatomique et clinique des cancers est seule capable de fournir des données dont se puissent déduire des notions claires et précises sur les processus néoplasiques, leurs caractères spécifiques, leur marche, leur importance et la place qu'il faut leur assigner dans les cadres de la pathologie.

Ce livre dégage donc les faits éventuels et indiscutables de l'histoire des cancers, suit les étapes de leur développement, détermine le mécanisme des accidents qu'ils entraînent afin de donner une peinture exacte de leur physionomie clinique.

C'est un livre pratique de synthèse, un guide où est réduit à l'essentiel un énorme chapitre de la pathologie.

A. CALMETTE
Sous Directeur de l'Institut Pasteur.

La Vaccination préventive contre la Tuberculose

par le B. C. G.

avec la collaboration de C. GUÉRIN, A. BOQUET, L. NÉGRE

(1927). Un volume de 250 pages . . . . . 22 fr.

Tous ceux, biologistes médecins vétérinaires et sociologues, qui comprennent la nécessité d'une organisation méthodique et scientifique de la prophylaxie de la tuberculose, liront avec intérêt ce livre de haute actualité.

L'ouvrage débute par un exposé des multiples recherches qui ont été entreprises par beaucoup de savants de divers pays et par lui-même depuis la découverte du bacille tuberculeux par Robert Koch, en vue de produire l'immunité antituberculeuse.

Dans les chapitres qui suivent, M. Calmette résume tous les travaux sortis de son laboratoire sur l'utilisation du BCG pour la vaccination antituberculeuse des bovins, et après avoir indiqué dans tous ses détails la technique qui a servi à créer sa race avirulente de bacilles-vaccins, il décrit les résultats de la vaste expérience entreprise par l'Institut Pasteur depuis plus de cinq ans sur l'*immunisation des enfants nouveau-nés contre l'infection bacillaire*. Ces résultats sont saisissants dans leur ensemble.

G. LYON
Ancien Chef de Clinique
à la Faculté de Médecine.

P. LOISEAU
Ancien préparateur
à l'École supérieure de Pharmacie.

Formulaire thérapeutique

avec la collaboration de MM. L. DELHERM, et P. E. LÉVY

14e Édition (1927). Un volume petit in-8° de 956 pages. Tiré sur véritable papier indien, dans un format de poche. 50 fr.

De très nombreuses modifications et additions ont été apportées à cette édition. Pour le *formulaire magistral* des médicaments ont été ajoutés. Les chapitres consacrés à *l'Opothérapie, à la Sérothérapie, à la Vaccinothérapie, aux Régimes, à l'Électrothérapie, à la Radiothérapie, à la Photothérapie, à la Radiumthérapie* ont été mis au courant des progrès les plus récents.

Il signale encore les modifications apportées aux chapitres *Climatothérapie, Aérothérapie, Pneumothérapie, Thermothérapie,*

Le Memento Thérapeutique a été revisé avec soin et notablement augmenté.

M. CHIRAY
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin des Hôpitaux.

I. PAVEL
Assistant Universitaire à la Faculté de Médecine de Bucarest.

La Vésicule biliaire

Anatomie, Physiologie, Sémiologie Pathologie, Thérapeutique

AVEC UN EXPOSÉ DE RADIOLOGIE VÉSICULAIRE

par A. LOMON, Électro-radiologiste des hôpitaux de Paris.

(1927). Un volume de 568 pages avec 158 figures et 4 planches en couleurs. . . . . 70 fr.

C'EST une monographie complète de la vésicule biliaire que contient ce livre. Après un exposé d'anatomo-physiologie, on y trouvera développés :

Les méthodes d'examen (Epreuves de l'excrétion vésiculaire provoquée, Radiologie de la vésicule). *Les syndromes vésiculaires. La pathologie vésiculaire.* Enfin *des considérations thérapeutiques tant médicales que chirurgicales.*

Le travail des auteurs ne s'est pas limité aux travaux principaux, on trouvera à leur place maints documents intéressants, maints faits cliniques qui n'avaient pas été groupés jusqu'à présent.

Les auteurs ont donné une large extension à l'exposé des méthodes nouvelles employées pour l'exploration vésiculaire.

P. DELMAS-MARSALET
Interne des Hôpitaux de Bordeaux.

Les Réflexes de Posture élémentaires

Étude Physio-Clinique

(1927). Un vol. de 176 pages avec 111 tracés originaux. 16 fr.

CETTE monographie très personnelle résume les recherches entreprises par l'auteur sur les réflexes de posture élémentaires.

Elle constitue une étude complète d'une variété de réflexes dont l'importance neurologique va chaque jour grandissant. Grâce à une alliance constante entre l'observation clinique et l'analyse physiologique des faits l'auteur a pu mettre en évidence et découvrir des points essentiels de diagnostic, de thérapeutique et de doctrine.

Félix RAMOND
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

Les Maladies de l'Estomac et du Duodénum

(1927). Un volume de 414 pages avec 17 figures . . . . 40 fr.

NOTIONS d'anatomie, d'histologie et de physiologie gastrique. — Etiologie générale des maladies de l'estomac. — Interrogatoire et examen du dyspeptique. — L'Examen radiologique et chimique, autres recherches pratiques de laboratoire. — Les Grands symptômes et les Grands syndromes gastriques. — Les Gastrites. — Les Ulcérations de l'Estomac, ulcérations aiguës, ulcère chronique. — Les duodénites et les périduodénites. — Les Tumeurs de l'Estomac. — L'Aérophagie et l'aérogastrie; hernie gastrique diaphragmatique. — Les Sténoses pyloriques et médio-gastriques, les dilatations de l'estomac, la ptose de l'estomac. — Les spasmes gastriques, l'atonie gastrique, l'incontinence pylorique. — Les dyspepsies secondaires et réflexes. — Les dyspepsies nerveuses. — Régimes et médications.

Ch. ACHARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Troubles des Échanges Nutritifs

PHYSIOLOGIE — PATHOLOGIE — THÉRAPEUTIQUE

(1926). Deux volumes, ensemble 1220 pages, 167 figures. 140 fr.

CE volume groupe une « bibliothèque » de documents sur les innombrables recherches dont la nutrition normale et pathologique a fourni la matière. Il fixe l'état de nos connaissances au premier quart du XXe siècle sur cette partie de la médecine qui comprend tant de questions complexes, discutées et en perpétuelle évolution.

Dans les traités classiques, les descriptions pathologiques des troubles nutritifs ont encore pour base principale les symptômes dominants dont on s'applique à faire des maladies distinctes. Dans cet ouvrage, conformément à l'évolution de la médecine, c'est la physiologie qui sert de base à leur étude. Les désordres qui surviennent dans les actes élémentaires de la nutrition y sont envisagés non pour définir les maladies, mais pour guider l'interprétation pathogénique des phénomènes morbides observés en clinique.

J. RENNES

La Question du Lait

ETUDE MÉDICALE, BIOLOGIQUE ET SOCIALE

(1927). Un volume de 222 pages. . . . . 18 fr.

I. *Le lait tel qu'il est.* — Le lait malpropre, le lait fraudé, le lait microbien et le lait toxique, le traitement du lait de consommation et la distinction des laits par qualités. — Les méfaits du mauvais lait.

II. *La bataille du lait.* — Les pouvoirs publics et la question du lait. La justice et la question du lait. La presse et la question du lait. Le consommateur et la question du lait.

III. *Le problème du bon lait.* — La psychologie du laitier et son éducation.

Robert DEBRÉ *Pierre JOANNON*

La Rougeole

ÉPIDÉMIOLOGIE, IMMUNOLOGIE, PROPHYLAXIE

Préface du Professeur Léon BERNARD

(1926). Un volume de 288 pages avec 30 figures. . . . 35 fr.

Les auteurs envisagent l'importance de la mortalité par la rougeole et l'influence qu'exercent sur elle de multiples facteurs, au premier rang desquels prennent place des facteurs sociaux.

Dans la deuxième partie, ils analysent la réceptivité de l'homme vis-à-vis de la rougeole, la contagiosité de cette maladie, l'immunité qu'engendre une première atteinte.

Dans la troisième partie, consacrée à la prévention de la rougeole, ils exposent les mesures générales de prophylaxie, les principes et la technique de l'immunisation au moyen des sérums humains.

Dans le dernier chapitre, ils indiquent dans quelle voie on doit s'engager pour réaliser l'immunisation active, à laquelle appartient l'avenir.

P. NOBÉCOURT
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

CLINIQUE MÉDICALE DES ENFANTS

LIVRES de *science médicale appliquée*. Le clinicien qu'est le professeur Nobécourt met en scène le malade, il révèle son histoire, l'observe, l'examine, l'analyse, expose les méthodes mises en œuvre pour porter un diagnostic, les difficultés, les hésitations, les traitements institués. Enfin, il tire du fait particulier les enseignements d'ordre général qu'il comporte.

Le médecin trouve dans ces livres simples et clairs des idées nettes et précises sur la plupart des cas graves qu'il rencontre.

I. — Affections de l'Appareil respiratoire

Épuisé.

II. — Affections de l'Appareil circulatoire

(1925). Un volume de 372 pages avec 122 figures. . . . **40 fr.**

III. — Troubles de la nutrition et de la croissance

(1926). Un volume de 404 pages avec 104 figures. . . . **45 fr.**

IV. — Affections de l'Appareil urinaire

(1927). Un volume de 350 pages avec 56 figures. . . . **40 fr.**

A.-C. GUILLAUME

Les Radiations Lumineuses

en Physiologie et Thérapeutique

DE L'INFRA-ROUGE A L'INFRA-VIOLET

(1927). Un volume de 516 pages avec 17 figures . . . 40 fr.

Ce qu'il importe avant tout de savoir pour le médecin non spécialisé, c'est beaucoup plus le pourquoi des modes d'action des radiations, leurs effets physiologiques et pathologiques que de connaître des règles d'applications et de dosage thérapeutique, puisqu'on n'est pas encore fixé sur la réelle valeur de l'activité de ces radiations.

Les radiations lumineuses ont-elles cette efficacité qu'on leur attribue? quels peuvent être leurs inconvénients? C'est ce que dit l'auteur dans cet ouvrage *qui dépasse* de beaucoup le cadre d'une simple étude de l'actinothérapie.

Iser SOLOMON

Radiologiste à l'Hôpital Saint-Antoine.

Précis de Radiothérapie Profonde

(1926). Un volume de 512 pages avec 174 figures. . . . . 75 fr.

Cet ouvrage, par son importance, est un *véritable traité* à l'adresse non seulement des radiologistes, mais aussi et surtout des médecins, chirurgiens, gynécologues, pour lesquels la radiothérapie est devenue une arme indispensable.

En effet, si la première partie de l'ouvrage, consacrée à la technique radiothérapique, peut paraître à certains un peu spéciale, la 2e partie, très importante, traite des applications cliniques ; son étendue est très vaste. Pour chacune des affections on saura quand il faudra intervenir, comment, quelle technique il faudra suivre.

Un index alphabétique et une table très complète terminent l'ouvrage.

DUVERGER
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

VELTER
Professeur agrégé à la Faculté de Paris
Ophtalmologiste des Hôpitaux.

Thérapeutique Chirurgicale Ophtalmologique

(1926). Un volume de 464 pages avec 47 figures et 40 planches hors texte en noir et en couleurs, broché. . . . . **130** fr.
Relié toile . . . . **145** fr.

Ce livre n'est ni un traité ni une encyclopédie ; on n'y trouvera pas l'énumération et la description de tous les procédés opératoires utilisés en chirurgie oculaire. Son but est plus limité ; préciser les médications opératoires qui ont paru les plus certaines, décrire aussi clairement que possible les techniques jugées les meilleures à l'expérience. Les auteurs ont voulu justifier ce choix arbitraire en indiquant les raisons qui doivent faire préférer un procédé à tel autre, en montrant les écueils et les moyens de les éviter, en montrant les complications post-opératoires et les précautions à prendre pour y parer.

F. TERRIEN
Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Paris.
Ophtalmologiste de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Œil et de ses annexes

3e Édition (1927). Un vol. de 646 pages, avec 565 fig. **100** fr.

La division de l'ouvrage est réglée par la texture de l'appareil visuel. Après avoir rappelé les notions anatomiques avec les points de repère essentiels, et les précautions à prendre avant toute intervention, l'auteur décrit les opérations courantes avec le procédé qui lui a paru le plus pratique.

L'étude des indications opératoires et celle des soins à donner à l'opéré ne sont pas négligées non plus que celle des complications pouvant survenir à la suite de l'intervention.

Ont été décrites en détail les opérations sur le globe oculaire, en particulier l'extraction de cataracte. Le lecteur trouvera exposées dans tous leurs détails les règles à suivre pour la situation de l'opérateur et de son aide, la tenue du couteau, la fixation de l'œil, la technique des incisions, les précautions à prendre.

Cet ouvrage complet réalise un véritable « Traité de chirurgie oculaire. »

TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

Publié sous la direction de G.-H. ROGER

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.
Doyen de la Faculté.

Secrétaire Général : **Léon BINET**

Professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Paris.

Demander le prospectus spécial de l'ouvrage.

C'EST la première fois que, conçu sous une forme aussi large, paraît un *Traité de physiologie normale et pathologique.*

Ouvrage de science, mais avec une orientation nettement dirigée vers l'utilisation pratique, ce Traité ne devait pas devenir une *Somme* où toutes les « données » de la Biologie se seraient accumulées sans limites, ouvrage utile pour quelques savants peut-être, mais inutilisable pour le médecin et l'étudiant de nos Facultés.

Inversement, ouvrage destiné à exercer une action sur la pratique, ce Traité ne devait pas se limiter à n'être qu'une « physiologie appliquée ». De tels abrégés, nécessairement concentrés dans le cadre d'un système ou d'une école, ne permettent aucun travail personnel; jamais le praticien le plus spécialisé dans l'exercice de son art n'y trouvera une ressource pour interpréter et résoudre une difficulté rencontrée au cours d'une consultation. Seul, un Traité comme celui-ci, largement conçu et largement réalisé, permet à la fois la documentation, la recherche, l'étude et une direction, pour l'application.

L'ouvrage sera complet en *onze volumes.* Deux paraissent aujourd'hui : quatre autres sont sous presse et paraîtront en 1927; quatre paraîtront en 1928 et les derniers en 1929.

L'ensemble des volumes comportera environ 6000 pages. Chaque Tome sera mis en vente séparément et son prix fixé au moment de sa publication. Celui-ci sera établi de la façon la plus modérée, pour que le prix de l'ouvrage ne dépasse pas une somme acceptable.

Il ne sera pas fait de souscription pour l'ensemble du Traité, mais le mode de publication échelonnée permet précisément aux acheteurs d'acquérir les onze volumes sans avoir à régler en une année la valeur de plus de quatre volumes environ, ce qui présente pour eux un avantage matériel et la meilleure des garanties.

Voir à la page suivante les divisions de l'ouvrage.

DIVISIONS DU TRAITÉ DE PHYSIOLOGIE

TOME I. ***Physiologie générale.*** — (environ 500 pages).

TOME II. ***Digestion.*** — (environ 530 p.). *Paraîtra en 1927.*

TOME III. ***Fonctions hépatiques et excrétion.*** — (environ 600 pages).. . . . . *Paraîtra en 1927.*

TOME IV. ***Les sécrétions internes.*** — (environ 450 p.). *Paraîtra en 1927.*

TOME V. ***Respiration.*** — (environ 450 pages).

TOME VI. ***Circulation.*** — (environ 500 pages).

TOME VII. ***Les Humeurs. Sang et Lymphe. Réactions d'immunité.*** — Un volume de 520 pages avec 58 fig. dans le texte, broché. . . . . **50** fr.
Relié fers spéciaux. . . . . **65** fr.

Sang, propriétés générales et morphologie (J. Jolly). Hémoglobine et ses dérivés (René Fabre). Les Albuminoïdes respira oires chez les invertébrés (L. Cuénot). — Plaquettes sanguines (Ph. Pagniez). — La Moelle osseuse (G.-H. Roger). — Coagulation du sang (M. Doyon). — Hémorragies (Henri Delaunay). — La Transfusion du sang (P.-Émile Weil). — Le Système lacunaire (Ch. Achard). — La Lymphe (Léon Binet et Justin-Besançon). — Ganglion lymphatique (Schulmann). — Immunité, antigènes, anticorps (J. Bordet). — Théories de l'anaphylaxie (A. Besredka).

TOME VIII. ***Physiologie musculaire. Chaleur animale.*** — (environ 650 pages) . . . . . *Paraîtra en 1927.*

TOMES IX et X. — ***Physiologie nerveuse.*** — (Environ 550 pages chacun).

TOME XI ***et dernier.*** — ***Reproduction et Croissance.*** — Un vol. de 516 pages avec 93 fig. dans le texte, broché. . **50** fr.
Relié fers spéciaux. . . . **65** fr.

Genèse des produits sexuels et fécondation (Ch. Champy). — L'Appareil génital mâle (H. Busquet). — L'Appareil génital femelle (Henri Vignes). — Caractères sexuels secondaires (A. Pezard). — La Gestation, l'Embryon et le Fœtus, le Placenta (H. Vignes). — La Femme enceinte (H. Vignes et E. Bach). — Physiologie du nouveau-né et du nourrisson (Léon Binet). — La Sécrétion lactée (Ch. Porcher). Étude histologique de la croissance (Ch. Champy). — Étude physiologique de la croissance (E. Lesné et Léon Binet). — Hérédité (E. Rabaud). — Tératologie (E. Rabaud).

NOUVEAU TRAITÉ DE MÉDECINE

PUBLIÉ SOUS LA DIRECTION DE MM. LES PROFESSEURS

G.-H. ROGER *F. WIDAL* *P.-J. TEISSIER*

Secrétaire de la Rédaction : *Marcel GARNIER*

22 FASCICULES grand in-8°, avec nombreuses figures dans le texte, en noir et en couleurs, et planches hors texte en couleurs, sous une élégante 1/2 reliure toile, dos plat.

CETTE encyclopédie est l'entreprise la plus considérable de l'édition médicale française depuis 1920.

L'ouvrage a rencontré dans le monde entier le succès le plus marqué et certains volumes en sont à leur troisième édition.

Cet accueil est dû à la judicieuse conception de l'œuvre scientifique et plus encore pratique, à la rigoureuse conscience et à la haute valeur des savants français et étrangers qui se sont groupés autour des directeurs et enfin à sa superbe présentation. Les volumes restant à paraître sont actuellement sous presse et l'ouvrage sera complet au début de 1928.

FASCICULE I. *Maladies infectieuses. — 2e édition* (1925). 584 pages, 66 figures, 3 planches en couleurs. . . . . **60** fr.

Notions générales sur les infections. — Les Septicémies. Les Streptococcies. Erysipèle. — Pneumococcie et Pneumonie. — Staphylococcie. — Infections à Tétragènes. Infections à Cocco-bacille de Pfeiffer, à Diplobacille de Friedländer — Entérococcie. Psittacose. Infections à Proteus vulgaris. Infections putrides et gangreneuses. Méningococcie. Gonococcie.

FASCICULE II. *Maladies infectieuses* (*suite*). — *2e édition.* 776 pages, 89 figures, 8 planches en couleurs. *Paraîtra en 1927.*

Scarlatine. — Quatrième maladie, Cinquième maladie. Rubéole, Rougeole, Variole, Varicelle. — Vaccine. — Le Zona, les Herpès et les Fièvres herpétiques. — Fièvre aphteuse, — Suette miliaire. — Charbon. — Typhus exanthématique. — Coqueluche. — Oreillons. Diphtérie. — Tétanos. — Rhumatisme articulaire aigu. — Dengue, Fièvre de pappataci.

FASCICULE III. *Maladies infectieuses* (*suite*). — *3e édition* (1927). 608 pages, 62 figures, 4 planches en couleurs . . **70** fr.

Fièvres typhoïde et paratyphoïdes. — La Dysenterie bacillaire. —

Colibacillose. — L'Amibiase. — Choléra.— Botulisme et Fièvre de Malte ou Mélitococcie. — La Fièvre des tranchées. — La Grippe. — La Peste. — La Fièvre jaune.

FASCICULE IV. ***Maladies infectieuses et parasitaires.*** — *2e édition* (1925). 820 p., 134 fig. et 5 pl. en couleurs. **75** fr.

Maladie de Heine-Medin. — Encéphalite léthargique. — La Rage. — La Tuberculose. — Septicémie tuberculeuse. — Les Pseudo-tuberculoses. — Morve. — Lèpre. — Verruga. — Actynomicose. Aspergillose. — Les Mycétomes. Les Oosporoses. Les Sporotrichoses. Les Blastomycoses. — Spirochétoses. — Syphilis ou Tréponémose.

FASCICULE V. ***Tome I. Maladies infectieuses et parasitaires*** (*fin*). — *2e édition* (1924). 452 pages, 196 figures, 3 planches en couleurs . . . . . **55** fr.

Chancre simple. Granulome des organes génitaux. — Chancre et bubon poradéniques. — Goundou, Pian. — Fièvres récurrentes. — Sodoku. — Le Paludisme, La Fièvre bilieuse hémoglobinurique. — Kala-Azar. Bouton d'Orient. — Trichinose. — Filariose, Strongylose. Distomatose, Coccydiose, Sarcosporidiose. — Echinococcose, Cysticercose. — Trypanosomoses humaines, Bilharzioses. — Erythème polymorphe et Erythème noueux.

Tome II. Le Cancer. — *2e édition* (1927). Un volume avec figures et planches en couleurs. . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE VI. ***Intoxications.*** — *2e édition* (1925). 520 pages, 27 figures, 4 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Les intoxications. — Saturnisme, Intoxications par le cuivre, le zinc, l'étain. — Phosphorisme. Arsenicisme. Hydrargyrisme, Intoxication par l'oxyde de carbone, le gaz d'éclairage, l'hydrogène sulfuré, le sulfure de carbone, les hydrocarbures. — Intoxication par l'acide picrique. — Intoxication par les gaz de guerre. — L'Alcoolisme. — Caféisme. — Théisme. — Intoxication par le kawa. — Intoxications par l'opium, l'éther, la cocaïne. — Tabagisme. — Intoxications diverses. — Intoxication d'origine alimentaire. — Intoxication par les champignons.

FASCICULE VII. ***Avitaminoses. Maladies par agents physiques. Troubles de la nutrition.*** — *2e édition* (1924). 584 pages 36 figures . . . . . **65** fr.

Vitamines et Avitaminoses. — Scorbut. — Scorbut infantile. — La Pellagre. — Béribéri. — L'Intoxication par les venins et la sérothérapie antivenimeuse. — Troubles et maladies déterminés par l'Anaphylaxie. — Maladie Sérique. — Maladies par agents physiques. — Troubles et maladies de la nutrition.

FASCICULE VIII. ***Affections des glandes endocrines. Troubles du développement.*** — *2e édition* (1925). 462 pages, 107 figures, 1 planche en couleurs . . . . . **55** fr.

Troubles du développement général. — Pathologie de l'hypophyse. — Acromégalie. — Pathologie de la glande pinéale. — Pathologie de

la glande thyroïde. — Myxœdème. Goitre exophtalmique. — Pathologie des parathyroïdes. — Pathologie du thymus. — Pathologie des capsules surrénales. — Troubles des glandes génitales. — Syndromes pluriglandulaires.

FASCICULE IX. ***Affections du Sang et des Organes hématopoïétiques.*** — (1927). 1 volume de 802 pages avec 184 figures et 8 planches en couleurs. . . . . **80** fr.

Pathologie du globule rouge, Chloroanémies, Anémies graves Polyglobulies. — Pathologie du globule blanc. Leucocytoses, Leucémies, Affections hémorragipares, Hémophilie. — Purpura. — Pathologie des organes hématopoïétiques. — Pathologie de la moelle osseuse, des ganglions. — Pathologie de la rate.

FASCICULE X. ***Pathologie de l'Appareil circulatoire.*** *En préparation.*

Pathologie du cœur. — Pathologie du système artériel. — Aortites, anévrisme de l'aorte. — Pathologie du système veineux.

FASCICULE XI. ***Pathologie de l'appareil respiratoire.*** (Nez, Larynx, Trachée, Bronches, Poumons). — *2e édition* (1926). 658 pages, 90 figures, 5 planches. . . . . **70** fr.

Sémiologie de l'appareil respiratoire. — Pathologie du nez et du larynx. — Affections de la trachée et des bronches. — Asthme. — Bronchopneumonies. Pneumonoconioses. — Syphilis pulmonaire et autres affections du poumon. — Cancer pleuropulmonaire. — Kystes hydatiques du poumon.

FASCICULE XII. (1926). ***Pathologie de l'appareil respiratoire*** (*suite*). — *2e édition*. 596 pages, 56 figures, 10 pl. **70** fr.

Tuberculose et pseudo-tuberculoses pulmonaires. — Pathologie de la Plèvre. — Pathologie du Médiastin et adénopathies trachéo-bronchiques.

FASCICULE XIII. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Bouche, Pharynx, Œsophage, Estomac). — *2e édition* (1926). 858 pages, 138 figures, 4 planches en couleurs. . . . . **85** fr.

Pathologie de la Bouche. — Pathologie du Pharynx. — Affections communes à la bouche et au pharynx. — Pathologie de l'Œsophage. — Pathologie de l'Estomac.

FASCICULE XIV. ***Pathologie de l'Appareil digestif*** (Intestin) — (1924). 580 pages, 168 figures, 7 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Pathologie de l'intestin. — Les Affections gastro-intestinales des Nourrissons. — Vers intestinaux. — Ankylostomiase. — Sémiologie des fèces. — Pathologie du rectum et du côlon terminal.

FASCICULE XV. ***Pathologie des glandes salivaires du pancréas et du péritoine.*** — *2e édition* (1926). 564 pages 133 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65** fr.

Pathologie des glandes salivaires, — du Pancréas. — Affections,

aiguës du Péritoine. — Affections chroniques du péritoine. — Kystes hydatiques du péritoine.

FASCICULE XVI. ***Pathologie du Foie.*** *Paraîtra en 1927.*

Affections du foie. — Abcès du foie. — Syphilis hépatique. — Kystes hydatiques du foie. — Ictères.

FASCICULE XVII. ***Pathologie des Reins. Affections des Reins. Hémoglobinimie.*** . . . . . *Paraîtra en 1927.*

FASCICULE XVIII. ***Pathologie du système nerveux.*** (*Sémiologie Générale*) . . . . . *Paraîtra en 1927.*

Coma et apoplexie. — Céphalée. — Vertiges. — Troubles du sommeil; Troubles psychiques. — Aphasies. — Troubles de l'élocution. — Troubles de la Motilité. — Troubles de la Tonicité. — Troubles des réactions électriques. — Troubles de la réflectivité. — Troubles de la sensibilité. — Troubles sensoriels. — Liquide céphalo-rachidien.

FASCICULE XIX. ***Pathologie du système nerveux (cerveau et cervelet).*** — (1925). 1016 pages, 261 figures, 40 planches en noir et 6 planches en couleurs . . . . . **105 fr.**

Syndrome pyramidal (Hémiplégie). — Hémianesthésie cérébrale. — Hémianopsie. — Epilepsie Jacksonienne. — Topographie cranio-encéphalitique, Syndromes corticaux. — Syndromes sous-corticaux. — Traumatismes du cerveau. — Infections. — Troubles circulatoires. — Tumeurs cérébrales. — Syphilis cérébrale. — Paralysie générale. — Encéphalopathies infantiles. — Pathologie du Cervelet. — Les Syndromes labyrinthiques.

FASCICULE XX. ***Pathologie du système nerveux.*** (Bulbe, nerfs craniens, méninges, moelle.). . *En préparation.*

Pathologie des tubercules quadrijumeaux, des pédoncules, de la protubérance, du bulbe. — Pathologie des nerfs craniens. — Pathologie des méninges. — Pathologie de la moelle.

FASCICULE XXI. ***Pathologie du système nerveux*** (Nerfs, sympathique, névroses.). . . . . *Paraîtra en 1927.*

Névralgies, Syndromes radiculaires. Blessures des nerfs, Névrites, Poly-Névrites, Névrite interstitielle hypertrophique, Zona. — Les syndromes sympathiques. — Troubles vaso-moteurs. — Troubles trophiques. — Troubles viscéraux d'origine nerveuse. — Troubles thermiques d'origine nerveuse. — Migraine. — Névroses, Dyskinésies. — Maladies familiales du système nerveux.

FASCICULE XXII (et dernier). ***Pathologie des Muscles, Os et Articulations.*** — (1924). 560 pages, 209 figures, 2 planches en couleurs . . . . . **65 fr.**

Affections des muscles. — Maladies des os. — Dystrophies osseuses. — Rachitisme. — Ostéomalacie. — Achondroplasie. — Pseudo-rhumatismes infectieux et toxiques. — Rhumatismes chroniques.

Précis de
Technique Opératoire

PAR LES PROSECTEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nouvelle série : 7 volumes avec de nombreuses figures.

Cette collection est devenue, en France et dans tous les pays où elle a été traduite, un instrument classique de travail, et il n'y a guère d'étudiants ou de praticiens qui ne la possèdent.

Dans cette nouvelle série, les auteurs s'adjoignant en la personne des jeunes prosecteurs leurs élèves et continuateurs, ont revu et au besoin récrit avec eux les différents volumes de la série. Des anciennes éditions n'ont été conservés que les chapitres de chirurgie restés classiques. Les techniques ont été remaniées et adaptées aux idées actuellement courantes. Les procédés anciens ont été supprimés et remplacés par les procédés modernes acceptés par la majorité des chirurgiens. De nouveaux chapitres ont été ajoutés.

L'illustration enfin a été presque entièrement refaite.

Appareil génital de la femme, par R. Proust et le Dr Charrier. *6e Édition* (1927). Broché. **18** fr. Cartonné. **25** fr.

Membre inférieur, par Georges Labey et le Dr J. Leveuf. *5e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Tête et cou, par Ch. Lenormant et P. Brocq, 247 *figures*. *6e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Appareil urinaire et appareil génital de l'homme, par Pierre Duval et le Dr Gatellier. *6e Édition* (1923). Broché. . **18** fr. Cartonné. . . **25** fr.

Pratique courante et Chirurgie d'urgence, par V. Veau et le Dr D'Allaines. *7e Éd.* (1924). Br.. **18** fr. Cart. **25** fr.

Thorax et membre supérieur, par A. Schwartz et le Dr Metivet. *7e Édition* (1925). Broché. **18** fr. Cart. **25** fr.

Abdomen, par M. Guibé et J. Quénu. *6e Édition* (1926). Broché. . **22** fr. Cartonné. . . **30** fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

Précis de Pathologie Médicale

PAR

F. BEZANÇON, MARCEL LABBÉ, LÉON BERNARD, J.-A. SICARD, A. CLERC P ÉMILE WEIL, PHILIBERT, S.-I. DE JONG, A. SEZARY, CH. FOY, PASTEUR VALLERY-RADOT, G. VITRY, MARCEL BLOCH, J. PARAF et THIERS.

Ouvrage complet en 7 volumes.

TOME I. **Maladies infectieuses,** par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. 540 pages, 75 figures : broché . . . . . **35** fr.
Cartonné . . . . . **42** fr.

TOME II. **Maladies infectieuses** (2e Partie), par FERNAND BEZANÇON et PHILIBERT. — **Intoxications**, par LÉON BERNARD et JEAN PARAF. 646 pages, 91 figures : broché. . **35** fr.
Cartonné. **42** fr.

TOME III. *2e Édition*. **Maladies de l'appareil respiratoire**, par FERNAND BEZANÇON, et S.-I. DE JONG.
Paraîtra en 1927.

TOME IV. **Maladies du cœur et des vaisseaux**, par A. CLERC.
Paraîtra en 1927.

TOME V. (*2e Édition*). **Maladies du sang et des organes hématopoïétiques**, par P. EMILE WEILL et MARCEL BLOCH. **Maladies des reins,** par PASTEUR VALLERY-RADOT. 630 pages, 74 figures : broché. . . . . **35** fr.
Cartonné . . . . . **42** fr.

TOME VI. *2e Édition*. **Maladies de l'appareil digestif et de la nutrition,** par MARCEL LABBÉ et G. VITRY. 830 pages, 403 figures : broché . . . . . **40** fr.
Cartonné . . . . . **48** fr.

TOME VII. **Maladies du système nerveux**, par M. SICARD, CH. FOIX et THIERS. — **Glandes endocrines**, par A. SÉZARY.
Paraîtra en 1927.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

La Collection de Précis Médicaux s'adresse aux étudiants pour la préparation de leurs examens et aux praticiens qui, à côté des grands traités, ont besoin d'ouvrages concis mais vraiment scientifiques, qui les tiennent au courant. D'un format maniable, ces livres sont très abondamment illustrés.

Précis de Pathologie Chirurgicale

Par MM. P. BÉGOUIN, H. BOURGEOIS, P. DUVAL, GOSSET, E. JEANBRAU, LECÈNE, LENORMANT, R. PROUST, TIXIER ET MM. GATELLIER, PAPIN, PATEL, PETIT-DUTAILLIS, SOUPAULT.

CINQUIÈME ÉDITION, REVUE ET AUGMENTÉE

Cette édition, complète en six volumes, paraîtra en Décembre 1927.

TOME I. — Pathologie chirurgicale générale, Maladies générales, Tissus.

TOME II. — Crâne et Rachis. Tête.

TOME III. — Cou, Thorax. Glandes mammaires.

TOME IV. — Abdomen.

TOME V. — Appareil génital de l'homme. Appareil urinaire, Gynécologie.

TOME VI. — Fractures et Luxations.

H. ROUVIÈRE

Précis d'Anatomie et Dissection

Tome I. — *4e Édition*. Tête, cou, membre supérieur (1925).

Tome II. — *4e Édition*. Thorax, abdomen, bassin, membre inférieur (1925).

Chaque volume : broché . . . . . 32 fr.
Cartonné . . . . . 42 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

POIRIER BAUMGARTNER

Précis de Dissection

4e Édition (1919). 360 pages, 241 figures :
Broché. . . . . 15 fr.
Cartonné. . . . . 22 fr.

Aug. BROCA

Précis de Médecine Opératoire

2e Édition (1920). 296 pages, 510 figures : broché . . . 25 fr.
Cartonné . . 32 fr.

G.-H. ROGER

Introduction à l'Étude de la Médecine

8e Édition (1926). 812 pages : broché. . . . . 38 fr.
Cartonné. . . . . 45 fr.

G. WEISS

Précis de Physique biologique

5e Édition (1923). 576 pages, 584 figures : broché. . . 28 fr.
Cartonné. . 35 fr.

M. LAMBLING

Précis de Biochimie

3e Édition (1921). 2e tirage (1925) revu et corrigé par E. Gley, professeur au Collège de France. 724 pages ; broché. 38 fr.
Cartonné . . 46 fr.

A. RICHAUD

Précis de Thérapeutique et Pharmacologie

6e Édition (1924). 1042 pages, 14 figures : broché. . . 50 fr.
Cartonné. . 60 fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

M. ARTHUS

Précis de Physiologie

6e Édition (1920). 976 pages, 326 figures : broché. . . **42 fr.**
Cartonné. . **50 fr.**

M. ARTHUS

Précis de Chimie physiologique

10e Édition (1924), 452 pages, 115 figures, 5 planches :
Broché. . . . . **35 fr.**
Cartonné. . . . . **44 fr.**

M. ARTHUS

Précis de Physiologie Microbienne

(1921). 408 pages : broché. . . . . **25 fr.**
Cartonné. . . . . **32 fr.**

F. BEZANÇON

Précis de Microbiologie Clinique

4e Édition . . . . . *En préparation.*

M. LANGERON

Précis de Microscopie

4e Édition (1925). 1034 pages, 315 figures : broché . . **50 fr.**
Cartonné . **58 fr.**

E. BRUMPT

Précis de Parasitologie

4e Édition (1927). 1216 pages, 736 figures, 2 pl. *Sous presse.*

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

NOUVEAUTÉ

Ch. JOYEUX

Précis de Médecine Coloniale

(1927). 832 pages, 138 figures: broché. . . . . **55** fr.
Cartonné. . . . . **65** fr.

Le but de ce précis est d'être utile au médecin exerçant dans les pays chauds et de guider le jeune praticien colonial au début de sa carrière. L'auteur y envisage les maladies communes des pays chauds rares ou inconnues en France. Quant aux affections cosmopolites, il indique quelques particularités de leur évolution sous les tropiques.

Ce livre étant destiné aux praticiens qui n'ont pas toujours un laboratoire à leur disposition, M. Joyeux n'a pas insisté sur les parties parasitologique et bactériologique, ni sur les techniques de laboratoire qui sont traitées dans d'autres Précis de cette collection (*voir ci-dessus*). — A propos de l'agent pathogène et du diagnostic de chaque maladie, il indique simplement les principaux caractères morphologiques permettant d'éviter de grossières erreurs. — Il donne aussi, lorsque cela est possible, une technique facile permettant de récolter correctement le matériel destiné à être envoyé au laboratoire pour étude ultérieure. — Le médecin est supposé posséder simplement un microscope, quelques réactifs et une verrerie rudimentaire.

S'il désire une documentation plus abondante, il trouve dans ce Précis des indications bibliographiques.

L. BARD

Précis d'Examen de Laboratoire

4e Édition (1921). 830 pages, 102 figures : broché. . . **40** fr.
Cartonné. . **48** fr.

J. COURMONT

Précis d'Hygiène

par Paul Courmont et A. Rochaix.

3e Édition (1925). 902 pages, 320 figures : broché. . . **50** fr.
Cartonné. . **58** fr.

COLLECTION DE PRÉCIS MÉDICAUX

J. DARIER

Précis de Dermatologie

4e Édition (1927) . . . . . *En préparation.*

A. LACASSAGNE *Étienne MARTIN*

Précis de Médecine Légale

3e Édition (1921). 752 pages, 115 figures : broché . . . 42 fr.
Cartonné . . 50 fr.

Ét. MARTIN

Précis de Déontologie et de Médecine professionnelle

2e Édition (1923). 344 pages : broché . . . . . 18 fr.
Cartonné . . . . . 24 fr.

L. OMBRÉDANNE

Précis clinique et Opératoire de Chirurgie infantile

2e Édition (1926). 1140 pages, 584 figures : broché . . 65 fr.
Cartonné. 75 fr.

NOBÉCOURT

Précis de Médecine des Enfants

5e Édition (1926). 1022 pages, 229 figures, broché . . . 58 fr.
Cartonné . . 70 fr.

V. MORAX

Précis d'Ophtalmologie

3e Édition (1921). 870 pages, 450 figures et 4 planches en coul.
Broché . . . . . 52 fr.
Cartonné . . . . . 60 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

L'OBJET de cette collection : Dire au médecin traitant tout ce qu'il doit savoir d'une spécialité, lui indiquer les méthodes les meilleures de diagnostic et de traitement — les lui décrire avec des détails assez minutieux pour lui permettre de les appliquer sans mécompte et le conduire ainsi jusqu'au seuil qu'il ne peut dépasser par ses propres moyens ; — lui permettre d'autre part de guider le spécialiste dont il recherchera le concours et auquel il doit apporter un diagnostic précis ; lui apprendre enfin à utiliser pour le traitement les renseignements que la consultation, le laboratoire ou l'opération lui auront fournis.

G. LAURENS

Oto-Rhino-Laryngologie du Médecin praticien

5e Édition (1926). 508 pages, 596 figures . . . . . 40 fr.

Dr Alb. TERSON

Ophtalmologie du Médecin praticien

2e Édition (1920). 550 p., 356 fig., 1 planche en couleurs. 38 fr.

Dr Pierre RÉAL

Stomatologie du Médecin praticien

3e Édition (1926). 302 pages, 169 figures, 4 planches. . . 33 fr.

Dr GUY-LAROCHE

Examens de Laboratoire du Médecin praticien

2e Édition (1921). 412 pages, 117 figures, 1 planche en coul. 32 fr.

COLLECTION DU MÉDECIN PRATICIEN

FLORAND et GIRAULT

Diagnostic et Traitement des affections du tube digestif

(1922). 410 pages, 62 figures . . . . . 28 fr.

R. LEDOUX-LEBARD

La radiologie du médecin praticien

Radio-diagnostic des maladies de l'appareil digestif

(1926). 288 pages, 101 figures, 12 planches. . . . . 40 fr.

Gaston LYON

Consultations pour les Maladies des Voies digestives

(1920). 360 pages.. . . . . 20 fr.

Paul SOLLIER *Paul COURBON*

Pratique sémiologique des Maladies mentales

Guide de l'Étudiant et du Praticien

(1924). 458 pages, 87 figures . . . . . 30 fr.

COLLECTION
" MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES "

Michel-Léon KINDBERG
Médecin des hôpitaux de Paris.

La Collapsothérapie de la Tuberculose Pulmonaire

(1927). 160 pages, 12 figures . . . . . 15 fr.

ETUDE du Pneumothorax artificiel classique, des modifications qu'on tâche de lui apporter et des diverses interventions chirurgicales. L'auteur développe et défend dans des conclusions ses idées personnelles sur le traitement de la Phtisie.

J. A. SICARD
Médecin de l'Hôpital Necker,

L. GAUGIER
Licencié es-Sciences.

Traitement des varices
par la méthode sclérosante

(1927). 102 pages, 8 planches hors texte. . . . . 12 fr.

MISE au point actuelle de cette méthode de thérapeutique locale, préconisée par les auteurs depuis dix ans et qui a groupé autour d'elle des adeptes de plus en plus nombreux.
Ces pages sont la synthèse d'une observation méthodiquement poursuivie durant de nombreuses années.

André MOULONGUET
Oto-rhino laryngologiste des hôpitaux de Paris.

Les Vertiges labyrinthiques

(1927). 166 pages, 17 figures. . . . . 18 fr.

L'AUTEUR rappelle l'anatomie du système vestibulaire, puis il expose les notions de physiologie labyrinthique qui paraissent actuellement les mieux établies; il entreprend l'étude sémiologique et diagnostique du vertige labyrinthique avec les indications de traitement.

P. GUIBAL (de Béziers)
Ex-interne des hôpitaux de Paris.

Traitement Chirurgical de la Dilatation Bronchique

(1924). 174 pages, 31 figures . . . . . 12 fr.

COLLECTION
" MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES "

Robert DUPONT
Ancien interne des Hôpitaux de Paris.
Ex-chef de clinique à la Faculté.

Roger LEROUX
Chef des travaux d'anatomie pathologique
à la Faculté de Paris.

Jean DALSACE
Chef de Laboratoire à l'hôpital Saint-Antoine.

Technique des prélèvements et des biopsies
dans la pratique clinique

(1926). 144 pages, 50 figures . . . . . **16** fr.

L. NÈGRE *A.* BOQUET
Chefs de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Antigénothérapie de la Tuberculose
par les Extraits méthyliques de bacilles de Koch

Préface du Professeur A. CALMETTE

(1927). 158 pages . . . . . **16** fr.

PRÉPARATION des extraits bacillaires, leurs propriétés biologiques et leur mode d'emploi pour la recherche des anticorps sériques, sur la technique de leur utilisation dans le traitement de la tuberculose, et les principales observations cliniques qui mettent en évidence leur valeur thérapeutique.

LEROUX-ROBERT
Chef des Travaux de Physiothérapie oto-rhino-laryngée de l'Hôpital Saint-Louis

La haute fréquence en Oto-Rhino-Laryngologie
Diathermie, Haute tension, Effluvation, Diathermo-Coagulation, Étincelage

2e Édition (1927). 216 pages, 113 figures. . . . . **26** fr.

LE Dr Leroux-Robert donne dans ce livre en moins de 200 pages le résultat de son observation, de son expérience et de ses recherches concernant *les méthodes de mesure, l'instrumentation, la technique de la haute fréquence, les indications oto-rhino-laryngées.*

COLLECTION
"MÉDECINE ET CHIRURGIE PRATIQUES"

Marcel LABBÉ
Professeur de Pathologie générale à la Faculté de Paris.

Le Traitement du Diabète

2e Édition (1926). 158 pages. . . . . 10 fr.

P. MOURE
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Chirurgie vasculaire Conservatrice

(1923). 144 pages, 110 figures . . . . . 12 fr.

J. FIOLLE
Professeur à l'École de Médecine de Marseille.

Le Curettage utérin

Indications, Technique, Résultats, Accidents

2e Édition (1924). 132 pages, 3 figures . . . . . 12 fr.

CHIRAY et J. LEBON

Les Insuffisances Pancréatiques

Dyspepsies pancréatiques, Syndromes diabètiques

(1926). 210 pages . . . . . 20 fr.

C. PASCAL — *J. DAVESNE*
Médecin en chef des asiles d'aliénés de la Seine.

Traitement des maladies mentales par les chocs

(1926). 184 pages. . . . . 18 fr.

Ouvrages du Dr Henri LECLERC

Précis de Phytothérapie

Essai de Thérapeutique par les plantes françaises

2e Édition (1927). 328 pages . . . . . 20 fr.

Les Fruits de France

Historique, Diététique et Thérapeutique

(1925). 270 pages . . . . . 15 fr.

Les Légumes de France

Leur histoire — Leurs usages alimentaires
Leurs vertus thérapeutiques

(1927). 260 pages . . . . . 15 fr.

Marcel LAEMMER

Formulaire d'Opothérapie Clinique

(1925). 146 pages . . . . . 14 fr.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Opothérapie Endocrinienne

Les bases physiologiques — Les Syndromes
La Posologie de l'Opothérapie par les
Glandes à Sécrétions internes

(1925). 282 pages, 28 figures . . . . . 18 fr.

Antonin CLERC
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine.
Médecin de l'hôpital Lariboisière.

Les Arythmies en Clinique

(1925). 404 pages, 205 figures . . . . . 42 fr

M. JACOT

Glycogène
Adrénaline et Insuline

(1926). 212 pages avec figures . . . . . 35 fr.

L. CHEINISSE

Les Médicaments Cardiaques

(1925). 180 pages. . . . . 18 fr.

P. Émile WEIL et *Paul ISCH-WALL*
Médecin de l'hôpital Tenon. Ancien interne des hôpitaux de Paris.

La Transfusion du Sang
Étude Biologique et Clinique

(1925). 248 pages, 18 figures. . . . . 25 fr.

Ch. ACHARD
Professeur de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Clinique médicale
de l'hôpital Beaujon

2e Série (1925). 338 pages, 63 figures. . . . . 32 fr.

Paul RAVAUT
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Syphilis — Paludisme Amibiase

NOTES DE THÉRAPEUTIQUE PRATIQUE

3e Édition refondue (1927). Un volume de 284 pages. **22** fr.

A. SÉZARY
Médecin de l'Hôpital Broca.
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

La Syphilis nerveuse

Étiologie-Pathogénie-Prophylaxie-Traitement

ÉTUDES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

(1926). 208 pages, 2 planches hors texte . . . . . **26** fr.

Georges GUILLAIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.

Guy LAROCHE
Médecin des hôpitaux de Paris.

P. LÉCHELLE
Médecin des hôpitaux de Paris.

Technique de la réaction du Benjoin Colloïdal

(1926). 36 pages. . . . . **11** fr.

H. GRENET
Médecin
de l'Hôpital Bretonneau.

R. LEVENT
Ancien Interne
des Hôpitaux de Paris.

L. PELLISSIER
Interne des Hôpitaux
de Paris.

Les Syphilis Viscérales tardives

(1927). 378 pages . . . . . **32** fr.

Simone LABORDE

Chef de Laboratoire de Radiumlogie au Centre anticancéreux de Villejuif.

La Curiethérapie des Cancers

(1925). 334 pages, 43 figures en hors-texte . . . . . 35 fr.

Noël FIESSINGER *Henri* WALTER

L'Exploration fonctionnelle du foie

et l'Insuffisance hépatique

(1925). 388 pages, 5 figures . . . . . 38 fr.

J. LE CALVÉ

L'Œdème

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE

(1925). 648 pages . . . . . 45 fr.

Henri HARTMANN

Diagnostic des Principaux Cancers

Avec la collaboration de : MM. BENSAUDE, BÉRARD, CHEVASSU, DARIER, FORGUE, LEGUEU, LEMAITRE, MICHON, MORAX, NOVÉ-JOSSERAND, OKINCZYC, RIST, ROUSSY, SÉBILEAU.

(1927). 64 pages, 8 figures. . . . . 10 fr.

Maurice NICLOUX
Professeur à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

L'Oxyde de Carbone
et l'intoxication oxycarbonique

(1925). 254 pages, 34 figures . . . . . 28 fr.

F. d'HÉRELLE
Directeur du Service bactériologique.
Conseil international, sanitaire, maritime et quarantenaire d'Égypte.

Le Bactériophage
et son comportement

2e *Édition* (1926) *entièrement refondue*. 552 pages, 23 fig. 60 fr.

Georges GUILLAIN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Études Neurologiques

2e *Série* (1925). 360 pages, 50 figures. . . . . 35 fr.

C. LEVADITI
de l'Institut Pasteur.

L'Herpès et le Zona
Ectodermoses Neurotropes
ÉTUDE ÉTIOLOGIQUE ET PATHOGÉNIQUE

(1926). 388 pages, 87 figures. . . . . 42 fr.

Léon BERNARD
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine.

La Tuberculose Pulmonaire

Études de Phtisiologie Clinique et Sociale

2e Édition (1925). 400 pages, 16 figures . . . . . **35** fr.

(Comité National de défense contre la tuberculose)

L'Armement Antituberculeux

Introduction de MM. Léon BERNARD et G. POIX

2e Édition (1926). 328 pages. . . . . **32** fr.

Achille URBAIN

La Réaction de Fixation dans la Tuberculose

(1925). 132 pages. . . . . 16 fr.

Professeur A. CALMETTE
Sous-directeur de l'Institut Pasteur.
L. NÈGRE *A. BOQUET*
Chefs de laboratoire de l'Institut Pasteur.

Manuel Technique de Microbiologie et Sérologie

2e Édition augmentée (1926). 640 pages, 27 figures, 3 planches en couleurs, broché . . . **42** fr. Relié toile . . . **48** fr.

M. LANGERON
Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Paris.

M. RONDEAU DU NOYER
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris.

Coprologie microscopique

(1926). 126 pages, 129 figures . . . . . 16 fr.

R. GOIFFON

Manuel de Coprologie Clinique

2e Édition (1925). 260 pages, 34 figures et 2 planches. . 20 fr.

R. BENSAUDE
Médecin de l'Hôpital Saint-Antoine.

TRAITÉ D'ENDOSCOPIE RECTO-COLIQUE

Rectoscopie — Sigmoïdoscopie

2e Édition (1926). 180 p., 115 fig., 90 fig. en noir et en coul. 125 fr.

Th. ROVSING
Professeur de clinique chirurgicale à l'Université de Copenhague.

Pathogénie des Calculs biliaires

(1925). 125 pages, 3 planches dont 2 en couleurs . . . . 28 fr.

H. BLANC *M. NÉGRO*
du service Civiale (Hôpital Lariboisière).

La Cystographie

Étude radiologique de la vessie normale et pathologique.

(1926). 192 pages, 108 figures . . . . . 48 fr.

Georges **LAURENS**

Chirurgie de l'Oreille, du Nez, du Pharynx et du Larynx

2e Édition (1924). 1048 pages, 783 figures, relié toile. **150** fr.

Georges **CANUYT**
Professeur de clinique
oto-rhino-laryngologique

Jean **TERRACOL**
Chef de clinique
oto-rhino-laryngologique

à la Faculté de Médecine de Strasbourg.

Le Sinus Sphénoïdal

Anatomie — Exploration — Chirurgie

(1925). 278 pages, 134 figures . . . . . 35 fr.

Dr **POULARD**
Médecin des Hôpitaux de Paris.

Traité d'Ophtalmologie

(1923). 2 volumes, ensemble 1458 pages, 710 fig. et 3 planches hors texte en couleurs. Reliés toile. . . . . **150** fr.

Félix **TERRIEN**
Professeur agrégé à la Faculté
de Médecine.

C. **COUSIN**
Chef de laboratoire d'Ophtalmologie
à la Faculté de Médecine.

Affections de l'Œil en médecine générale

Diagnostic et Traitement

(1924). 510 pages, 128 figures. . . . . 45 fr.

H. VILLARD
Professeur agrégé d'Ophtalmologie à la Faculté de Médecine de Montpellier.

Manuel élémentaire d'Ophtalmologie

(1926). 434 pages, 177 figures. . . . . 35 fr.

Professeur E. GALLEMAERTS

Examen microscopique des affections de la Cornée au moyen de la lampe à fente

(1926). 124 pages, 13 figures, 22 planches hors texte. 125 fr.

Félix TERRIEN
Professeur a la Faculté de Médecine de Paris.

SÉMIOLOGIE OCULAIRE

Anatomie — Physiologie — Pathologie

I. — La Calotte Cornéo-Sclérale

(1923). 260 pages, 144 figures. . . . . 40 fr.

II. - Le Diaphragme irido-ciliaire

(1924). 240 pages, 126 figures. . . . . 40 fr.

III. — Le Cristallin

(1926) 230 pages, 158 figures. . . . . 40 fr.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

Ouvrages du Dr A. MARTINET

Diagnostic Clinique

Examens et Symptômes

avec la collaboration des Docteurs

DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER
LUTIER, SAINT-CÈNE, TERSON

5e Édition. 1042 pages, 892 figures : broché. . . . . **95** fr.
Relié toile. . . . **110** fr.

Thérapeutique Clinique

avec la collaboration des Docteurs :

DESFOSSES, G. LAURENS, Léon MEUNIER, LOMON,
LUTIER, MARTINGAY, MOUGEOT, POIX,
SAINT-CÈNE, SÉGARD et TERSON

3e Édition (1926). 1510 pages, 351 figures : broché. . **130** fr.
Relié toile en 1 volume. . . . . **150** fr.
Relié toile en 2 volumes. . . . . **165** fr.

Dr Gaston LYON
Ancien Chef de Clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris

Traité élémentaire de Clinique Thérapeutique

11e Édition (1925). 1408 pages : broché. . . . . 90 fr.
Relié toile . . . . . **110** fr

Précis de Clinique Sémiologique

Diagnostics — Pronostics et Traitements

(1925). 734 pages : broché . . **32** fr. Cartonné. . . . **40** fr.

A.-B. MARFAN
Professeur à la Faculté de Médecine de Paris.
Médecin de l'hospice des Enfants-Assistés.

Clinique des maladies de la première enfance

(1926). 608 pages. . . . . 58 fr.

A.-B. MARFAN

Les vomissements périodiques avec acétonémie

2e Édition (1926). 88 pages. . . . . 9 fr.

E. TERRIEN
Ancien chef de clinique infantile de la Faculté.

Précis d'alimentation des nourrissons

5e Édition (1926). 322 pages. . . . . 25 fr.

Précis d'alimentation des jeunes enfants du Sevrage à dix ans

5e Édition (1926). 452 pages. . . . . 28 fr

Dr Clotilde MULON
Médecin chef de la Pouponnière du Camouflage.

Manuel de puériculture

2e Édition (1924). 234 pages, 20 figures. . . . . 14 fr.

P. RUDAUX et Ch. MONTET
Accoucheur des hôpitaux. Professeur en chef de la Maternité.
Ancien interne des hôpitaux. Assistant de Puériculture a la Maternité.

Guide Pratique de la Mère

Les deux premières années de l'Enfant.
Notions élémentaires de puériculture.

(1926). 174 pages, 40 figures. . . . . 12 fr. 50

G. LABEAUME
Ancien interne des hôpitaux de Paris.
Chef de Clinique à la Faculté.

Hygiène sociale du Premier âge

2e Édition (1926). 216 pages. . . . . 20 fr.

Jules COMBY
Médecin de l'hôpital des Enfants Malades.

Deux cent soixante Consultations médicales Pour les Maladies des Enfants

8e Édition (1925). 520 pages. . . . . 20 fr.

A. GOSSET
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Médecine de Paris.

Travaux de la Clinique chirurgicale de la Salpêtrière

PUBLIÉS EN COLLABORATION

Première série (1926). 244 pages, 118 figures . . . 65 fr.

V. WALLICH
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Ed. LÉVY-SOLAL
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Éléments d'Obstétrique

5e Édition (1926). 710 pages, 179 figures. . . . . 40 fr.

RIBEMONT-DESSAIGNES *LEPAGE*

Traité d'Obstétrique

NEUVIÈME ÉDITION REVUE ET MISE A JOUR
par V. LE LORIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

9e Édition (1923). 1574 pages, 587 fig., relié en 1 vol. 95 fr.
Relié en 2 volumes. . . 125 fr.

L.-H. FARABEUF *Henri VARNIER*

Introduction à l'étude clinique et à la pratique des Accouchements

5e Édition (1922). 488 pages, 375 figures . . . . . 58 fr.

MASSON ET Cie, ÉDITEURS

Th. TUFFIER *P. DESFOSSES*

Petite Chirurgie pratique

7e Édition (1926). 744 pages, 477 figures. . . . . 54 fr.

Prof. Viggo CHRISTIANSEN
Médecin en chef de l'Hôpital royal du Danemark.

Les Tumeurs du cerveau

2e Édition (1925). 398 pages, 107 figures . . . . . 60 fr.

WELLS P. EAGLETON

Thrombo-Phlébite infectieuse du sinus caverneux

(1926). 160 pages, 16 figures. . . . . 35 fr.

Henri HARTMANN
Professeur de Clinique médicale,
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu.

Chirurgie de l'Estomac

Avec la collaboration de Nicolae Barbilian — R. Bensaude — Chabrut-Astaix — A. Metzger — de Poliakoff — Robert Tarjan.

1re Partie (1926). 336 pages, 115 figures (*Travaux de Chirurgie, 6e Série*) . . . . . 52 fr.

André LÉRI
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris.

Études sur les affections des os et des articulations

(1926). 460 pages, 128 figures. . . . . 58 fr.

Albert MOUCHET
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Louis TAVERNIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Lyon, Chirurgien des hôpitaux.

Pathologie des Ménisques du Genou

(1927). 100 pages, 25 figures. . . . . 18 fr.

R. LERICHE
Professeur de Clinique chirurgicale à la Faculté de Strasbourg.

POLICARD
Professeur d'histologie à la Faculté de Lyon.

Les Problèmes de la Physiologie Normale et Pathologique de l'Os

(1926). 230 pages, 31 figures. . . . . 35 fr.

J. LEVEUF
Chirurgien des hôpitaux de Paris.

Ch. GIRODE *P. MORNARD* *Raoul MONOD*
Chefs de clinique à la Faculté de Paris.

Traitement des Fractures et Luxations des membres

(1925). 464 pages, 247 figures . . . . . 32 fr.

Léon IMBERT *C. ODDO* *P. CHAVERNAC*

Accidents du Travail
Évaluation des Incapacités

2e Édition (1923). 936 pages, 96 figures . . . . . 55 fr.

E. FORGUE *E. JEANBRAU*

Guide pratique du médecin dans les
Accidents du Travail
Suites Médicales et Judiciaires

4e Édition (1924). 840 pages . . . . . 55 fr.

Charles DUJARIER
Chirurgien de l'hôpital Boucicaut.

Anatomie des Membres

2e Tirage (1925). 422 pages, 58 planches, 19 figures. 60 fr.

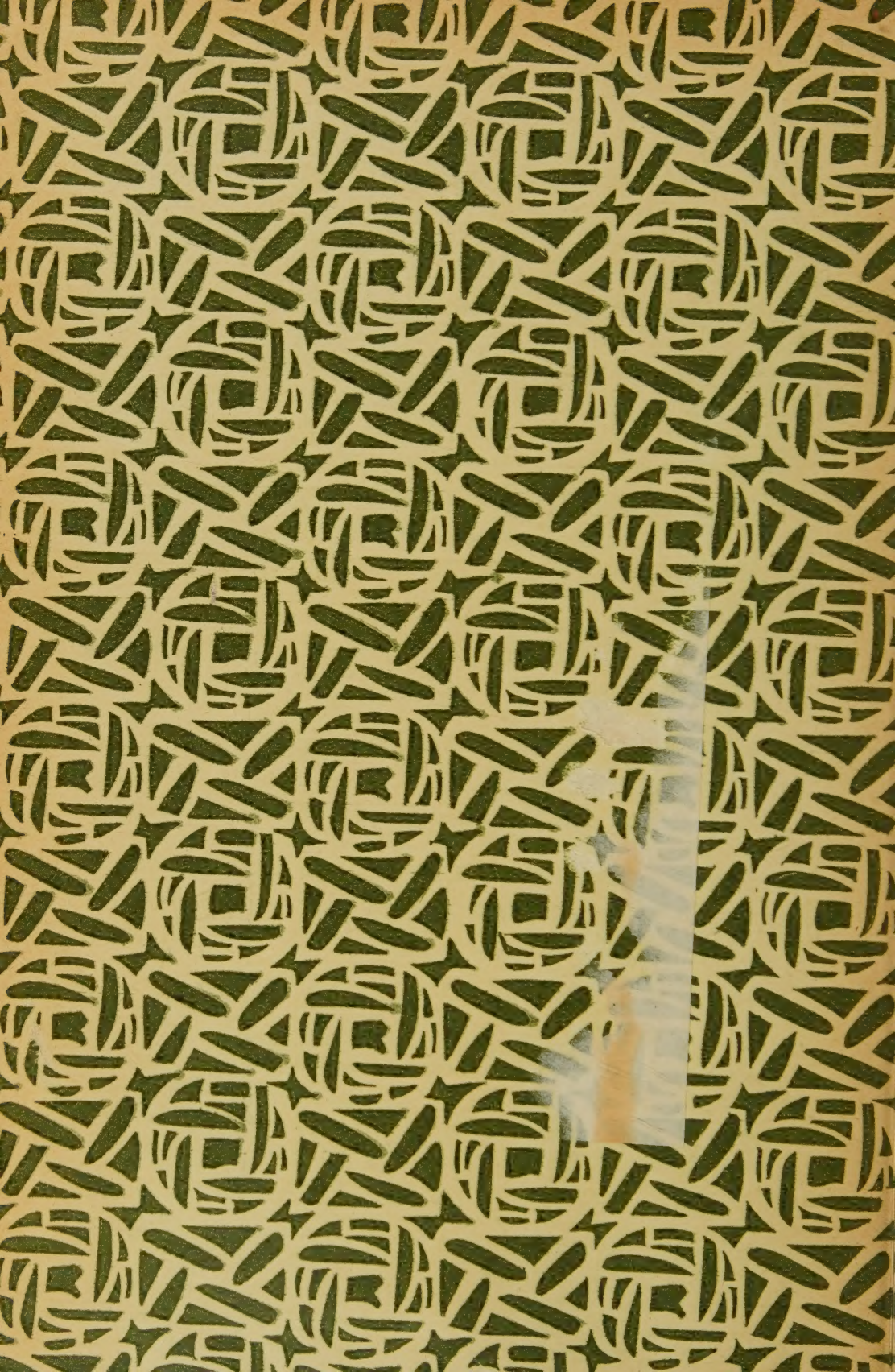
H. TRUC
Professeur de Clinique Ophtalmologique à l'Université de Montpellier

Hygiène oculaire
et inspection du travail
appliquées à toutes les professions :
Commerce, Industrie, Agriculture, Administrations

(1926). 184 pages, 19 figures . . . . . 15 fr.

Toute commande de livres doit être accompagnée de son montant augmenté de 10 °/. pour la France et de 15 °/. pour l'Étranger, pour frais de port et d'emballage.

94 903. — Imprimerie LAHURE, 9, rue de Fleurus, Paris. — 9-1927



F34
R72
1928
v.3

Roger, G.E.H. ed.
Traité de phys
pathologique.

NAME	DATE
John S. Low	APR 16 1929
Dr. M. Fell	AUG 26 1931

F34
R72
1928
V.3